

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

Erstellung von Referenzwerten für verschiedene  
rechtsventrikuläre Parameter, einschließlich 3D-Volumen und  
2D-Strain mittels Speckle-Tracking-Echokardiographie, und  
Evaluierung dieser Parameter bei Hunden mit pulmonaler  
Hypertonie

von Elisabeth Feldhütter

aus Tutzing

München 2023

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Innere Medizin der Kleintiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Prof. Dr. Gerhard Wess

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatter: Prof. Dr. Gerhard Wess

Korreferenten: Priv.-Doz. Dr. Rebecca A.-M. Kenngott  
Univ.-Prof. Dr. Kaspar Matiasek  
Univ.-Prof. Dr. Gabriela Knubben  
Priv.-Doz. Dr. Elke Rauch

Tag der Promotion: 11.02.2023

Meiner Familie

## INHALTSVERZEICHNIS

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| <b>I.</b>  | <b>EINLEITUNG .....</b>                                       | <b>11</b> |
| <b>II.</b> | <b>LITERATURÜBERSICHT .....</b>                               | <b>13</b> |
| <b>1.</b>  | <b>Struktur des rechten Ventrikels.....</b>                   | <b>13</b> |
| 1.1.       | Anatomie .....  | 13        |
| 1.1.1.     | Anatomische Lage und äußere Morphologie .....                 | 13        |
| 1.1.2.     | Innere Struktur.....  | 13        |
| 1.1.2.1.   | Rechtsventrikulärer Einflusstrakt (Inlet).....                | 13        |
| 1.1.2.2.   | Apikales Myokard .....  | 14        |
| 1.1.2.3.   | Ausflusstrakt.....  | 15        |
| 1.1.3.     | Vergleich zwischen linkem und rechtem Ventrikel .....         | 16        |
| 1.2.       | Physiologie .....   | 16        |
| 1.2.1.     | Druck-Volumen-Verhältnis.....                                 | 17        |
| 1.2.2.     | Pumpleistung.....   | 18        |
| 1.2.2.1.   | Nachlast.....   | 18        |
| 1.2.2.2.   | Vorlast .....   | 19        |
| 1.2.2.3.   | Rhythmus und Synchronizität .....                             | 19        |
| 1.2.2.4.   | Ventrikulo-ventrikuläre Interaktion .....                     | 20        |
| 1.3.       | Echokardiographische Beurteilung des rechten Ventrikels ..... | 21        |
| 1.3.1.     | Generieren von Aufnahmen .....                                | 21        |
| 1.3.2.     | Subjektive Beurteilung.....                                   | 21        |
| 1.3.3.     | Diastolische Messungen.....                                   | 21        |
| 1.3.4.     | Systolische Messungen .....                                   | 21        |
| 1.3.5.     | Zweidimensionale Messungen .....                              | 22        |
| 1.3.5.1.   | Flächenmessungen .....  | 22        |
| 1.3.5.2.   | Fractional area change (FAC) .....                            | 22        |
| 1.3.6.     | Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) .....      | 22        |
| 1.3.7.     | Systolische Gewebegeschwindigkeit (TVI S') .....              | 23        |
| 1.3.8.     | Speckle-Tracking-Echokardiographie (STE).....                 | 24        |
| 1.3.9.     | Dreidimensionale Messungen .....                              | 26        |
| 1.3.9.1.   | 3D-Volumenmessungen .....                                     | 26        |
| 1.3.9.2.   | Ejektionsfraktion (EF).....                                   | 27        |
| <b>2.</b>  | <b>Erstellen von Referenzwerten .....</b>                     | <b>28</b> |

---

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| 2.1.      | Definieren der Population .....                                   | 28        |
| 2.1.1.    | Einschlusskriterien .....   | 28        |
| 2.1.2.    | Ausschlusskriterien .....   | 29        |
| 2.2.      | Festlegen der Populationsgröße .....                              | 29        |
| 2.3.      | Datenerhebung .....   | 29        |
| 2.4.      | Statistische Analyse.....   | 29        |
| 2.4.1.    | Grafische Darstellung.....  | 30        |
| 2.4.2.    | Identifizieren von Ausreißern.....                                | 30        |
| 2.4.3.    | Berechnung der Referenzgrenzen .....                              | 31        |
| 2.4.4.    | Allometrische Skalierung.....                                     | 32        |
| <b>3.</b> | <b>Pulmonale Hypertonie des Hundes.....</b>                       | <b>34</b> |
| 3.1.      | Definition .....  | 34        |
| 3.2.      | Einteilung nach Ätiologie.....                                    | 34        |
| 3.2.1.    | Humanmedizin .....  | 34        |
| 3.2.1.1.  | Gruppe 1: Pulmonalerterielle Hypertonie (PAH).....                | 34        |
| 3.2.1.2.  | Gruppe 2: PH aufgrund Linksherzerkrankung .....                   | 34        |
| 3.2.1.3.  | Gruppe 3: PH aufgrund Lungenerkrankungen / Hypoxie .....          | 34        |
| 3.2.1.4.  | Gruppe 4: PH aufgrund chronischer Thrombembolien.....             | 35        |
| 3.2.1.5.  | Gruppe 5: PH mit unklaren oder multifaktoriellen Mechanismen..... | 35        |
| 3.2.2.    | Tiermedizin .....   | 35        |
| 3.2.2.1.  | Gruppe 1: Pulmonalerterielle Hypertonie (PAH).....                | 35        |
| 3.2.2.2.  | Gruppe 2: PH aufgrund Linksherzerkrankung .....                   | 36        |
| 3.2.2.3.  | Gruppe 3: PH aufgrund Lungenerkrankungen / Hypoxie .....          | 36        |
| 3.2.2.4.  | Gruppe 4: PH aufgrund chronischer Thrombembolien.....             | 36        |
| 3.2.2.5.  | Gruppe 5: PH aufgrund parasitärer Erkrankungen.....               | 37        |
| 3.2.2.6.  | Gruppe 6: PH mit unklaren oder multifaktoriellen Mechanismen..... | 37        |
| 3.3.      | Prävalenz und Signalement .....                                   | 37        |
| 3.4.      | Pathophysiologie .....  | 38        |
| 3.4.1.    | Alveoläre Hypoxie .....   | 38        |
| 3.4.2.    | Prostazyklin / Thromboxan .....                                   | 38        |
| 3.4.3.    | Endothelin .....  | 39        |
| 3.4.4.    | Stickstoffmonoxid .....   | 40        |
| 3.4.5.    | Weitere Faktoren .....  | 41        |
| 3.5.      | Auswirkung auf den rechten Ventrikel .....                        | 41        |

---

|             |  |           |
|-------------|--|-----------|
| 3.5.1.      | Adaptive Hypertrophie.....                               | 42        |
| 3.5.2.      | Dilatation und verminderte Kontraktilität.....           | 42        |
| 3.6.        | Klinische Präsentation.....                              | 43        |
| 3.6.1.      | Symptome.....  | 43        |
| 3.6.2.      | Befunde der Allgemeinuntersuchung.....                   | 43        |
| 3.7.        | Diagnose.....  | 44        |
| 3.7.1.      | Rechtsherzkatheteruntersuchung.....                      | 44        |
| 3.7.2.      | Echokardiographie .....                                  | 46        |
| 3.7.2.1.    | Zweidimensionale Befunde.....                            | 46        |
| 3.7.2.2.    | Trikuspidalklappeninsuffizienz.....                      | 47        |
| 3.7.2.3.    | Pulmonalklappeninsuffizienz .....                        | 49        |
| 3.7.2.4.    | Flussprofil der Pulmonalarterie.....                     | 49        |
| 3.7.2.5.    | Volumenbelastung des RV .....                            | 50        |
| 3.7.2.6.    | Systolische Funktion des RV .....                        | 51        |
| 3.7.2.7.    | Unterscheidung zwischen prä- und postkapillärer PH ..... | 52        |
| 3.7.3.      | Röntgen .....  | 52        |
| 3.7.4.      | Elektrokardiographie.....                                | 52        |
| 3.7.5.      | Biomarker.....   | 53        |
| 3.8.        | Therapie.....  | 54        |
| 3.8.1.      | Allgemeine Maßnahmen .....                               | 54        |
| 3.8.2.      | Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung .....        | 54        |
| 3.8.3.      | PH-spezifische Therapie .....                            | 56        |
| 3.8.3.1.    | Endothelin-Rezeptor-Antagonisten.....                    | 56        |
| 3.8.3.2.    | Prostazyklin-Analogue .....                              | 57        |
| 3.8.3.3.    | Selektive Phosphodiesterasehemmer .....                  | 58        |
| 3.8.3.4.    | Nicht-selektive Phosphodiesterasehemmer.....             | 60        |
| 3.9.        | Prognose .....   | 60        |
| <b>III.</b> | <b>PUBLIKATIONEN.....</b>                                | <b>62</b> |
| <b>1.</b>   | <b>Studie 1 .....</b>                                    | <b>62</b> |
| <b>2.</b>   | <b>Studie 2 .....</b>                                    | <b>74</b> |
| <b>IV.</b>  | <b>DISKUSSION .....</b>                                  | <b>84</b> |
| <b>1.</b>   | <b>Erstellen von Referenzwerten .....</b>                | <b>84</b> |
| 1.1.        | Vor- und Nachteile der Parameter.....                    | 84        |

---

|              |  |            |
|--------------|--|------------|
| 1.2.         | Vergleich mit anderen Studien .....                          | 86         |
| 1.3.         | Allometrische Skalierung .....                               | 88         |
| 1.4.         | Limitationen .....   | 88         |
| <b>2.</b>    | <b>Evaluierung von Hunden mit pulmonaler Hypertonie.....</b> | <b>89</b>  |
| 2.1.         | Vergleich mit anderen Studien .....                          | 89         |
| 2.2.         | Prä- und postkapilläre PH .....                              | 91         |
| 2.3.         | Klinische Bedeutung .....                                    | 92         |
| 2.4.         | Limitationen .....   | 93         |
| <b>V.</b>    | <b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>                                 | <b>95</b>  |
| <b>VI.</b>   | <b>SUMMARY.....</b>  | <b>97</b>  |
| <b>VII.</b>  | <b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>                            | <b>99</b>  |
| <b>VIII.</b> | <b>DANKSAGUNG.....</b>                                       | <b>131</b> |

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

|       |   |
|-------|---|
| 2D    | Zweidimensional                                     |
| 3D    | Dreidimensional                                     |
| ACVIM | American College Of<br>Veterinary Internal Medicine |
| AMP   | Adenosinmonophosphat                                |
| ATP   | Adenosintriphosphat                                 |
| AV    | Atrio-ventrikulär                                   |
| BSA   | Body Surface Area                                   |
| cAMP  | Cyclisches<br>Adenosinmonophosphat                  |
| cGMP  | Cyclisches<br>Guaninmonophosphat                    |
| CI    | Konfidenzintervall                                  |
| Ca    | Circa   |
| cTnI  | Kardiales Troponin I                                |
| CW    | Continous-Wave                                      |
| EDV   | Enddiastolisches Volumen                            |
| ESV   | Endsystolisches Volumen                             |
| EF    | Ejektionsfraktion                                   |
| EKG   | Elektrokardiographie                                |
| eNOS  | endotheliale<br>Stickstoffmonoxid-Synthase          |
| ET    | Endothelin  |
| FAC   | Fractional Area Change                              |
| GTP   | Guanosintriphosphat                                 |
| Hz    | Hertz   |
| KG    | Körpergewicht                                       |
| LV    | Linker Ventrikel                                    |
| M.    | Musculus  |
| m/s   | Meter pro Sekunde                                   |
| ml    | Milliliter  |
| Mm.   | Musculi   |
| mm    | Millimeter  |
| mmHg  | Millimeter Quecksilbersäule                         |
| MMVD  | Myxomatöse<br>Mitralklappendegeneration             |

|               |   |
|---------------|---|
| M-Mode        | Motion-Mode                                   |
| mPAP          | Mean Pulmonary Artery<br>Pressure             |
| MRT           | Magnetresonanztomographie                     |
| NO            | Stickstoffmonoxid                             |
| NT-<br>proBNP | N-terminales B-Typ<br>natriuretisches Peptid  |
| NT-<br>proANP | N-terminales A-Typ<br>natriuretisches Peptid  |
| PA:Ao         | Verhältnis der<br>Pulmonalarterie zur Aorta   |
| PAH           | Pulmonalarterielle<br>Hypertonie              |
| PCWP          | pulmonary capillary wedge<br>pressure         |
| PDE           | Phosphodiesterase                             |
| PH            | Pulmonale Hypertonie                          |
| PVR           | pulmonale Gefäßwiderstand                     |
| PW            | Pulsed-Wave                                   |
| RAAS          | Renin-Angiotensin-<br>Aldosteron-System       |
| RI            | Referenzintervall                             |
| RV            | Rechter Ventrikel                             |
| RVEDA         | rechtsventrikuläre<br>enddiastolische Fläche  |
| RVESA         | rechtsventrikuläre<br>endsystolische Fläche   |
| RVLS          | Rechtsventrikulärer<br>longitudinaler Strain  |
| RW            | Referenzwert                                  |
| sPAP          | Systolic Pulmonary Artery<br>Pressure         |
| STE           | Speckle-Tracking-<br>Echokardiographie        |
| TAPSE         | Tricuspid Annular Plane<br>Systolic Excursion |
| TRPG          | Tricuspid Regurgitation<br>Pressure Gradient  |
| TTE           | Transthorakale-<br>Echokardiographie          |

---

|        |   |
|--------|---|
| TVI S' | Tissue Velocity Imaging am<br>lateralen<br>Trikuspidalklappenannulus<br>während der Systole |
|--------|---|

## I. EINLEITUNG

Die Beurteilung der kardialen Funktion beschränkte sich lange Zeit lediglich auf den linken Ventrikel (LV). Der rechte Ventrikel (RV) wurde in seiner Bedeutung stets unterschätzt, trotz der Tatsache, dass dieser die nahezu gleiche Menge an Blutvolumen befördert wie der linke Ventrikel. Daher ist die Beurteilung des RV nicht nur bei Rechtsherzerkrankungen essenziell, sondern spielt auch bei Linksherzerkrankungen wie der myxomatösen Mitralklappendegeneration (MMVD) eine wichtige Rolle (LE TOURNEAU et al., 2013; CHAPEL et al., 2018). Seine komplexe Geometrie erschwert jedoch die genaue Erfassung der rechten Hauptkammer. Die starke apikale Trabekulierung, die Sichelform und eine fehlende faserige Kontinuität zwischen dem Ein- und Ausflusstrakt machen es schwierig, RV-Strukturen zu bestimmen (JENKINS et al., 2007; HADDAD et al., 2008a; SHEEHAN und REDINGTON, 2008). Der Goldstandard in Human- und Tiermedizin zur Bestimmung der kardialen und der rechtsventrikulären Funktion ist die Magnetresonanztomographie (MRT) (CAPUTO et al., 1987; MARKIEWICZ et al., 1987; JENKINS et al., 2007; FRIES et al., 2019). Da diese Untersuchungsmethode beim Hund jedoch stets mit einer Allgemeinanästhesie und hohem finanziellen Aufwand verbunden ist, stellt die Echokardiographie die Methode der Wahl zur Beurteilung des rechten Ventrikels dar. Hier stehen verschiedene herkömmliche Parameter, wie beispielsweise tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) (PARIAUT et al., 2012) oder fractional area change (FAC) (RUDSKI et al., 2010) zur Beurteilung des RV zur Verfügung. Einen etwas neueren Parameter stellt die Strain-Messung, also die Verformung des Herzmuskels, gemessen mittels Speckle-Tracking-Echokardiographie (STE) dar. Hier kann durch die Messung der myokardialen Deformation ein Rückschluss auf die systolische Funktion gezogen werden (VOIGT et al., 2015; MORITA et al., 2017). In der Humanmedizin hat sich außerdem die rechtsventrikuläre Volumenbestimmung mittels 3D-Echokardiographie als wertvoller Parameter etabliert (GOPAL et al., 2007; JENKINS et al., 2007). Auch beim Hund verspricht diese Methode aufgrund der exzellenten Korrelation mit dem Goldstandard MRT ein hilfreicher Parameter zur Beurteilung sowohl der Volumenbelastung als auch der systolischen Funktion des rechten Ventrikels zu werden (SIESLACK et al., 2014; FRIES et al., 2019).

Eine besondere Bedeutung hat der rechte Ventrikel auch bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Dabei ist er zur Diagnosestellung der Erkrankung sowie für Therapieentscheidungen und Prognosen besonders wichtig (VEZZOSI et al., 2018a; MORITA et al., 2019; VISSER et al., 2020). Als pulmonale Hypertonie (PH), oder auch Lungenhochdruck, bezeichnet man einen erhöhten systolischen Blutdruck im Lungenkreislauf, der einen Wert von 30 mmHg übersteigt (JOHNSON et al., 1999; BACH et al., 2006; FLEMING und ETTINGER, 2006; KELLIHAN und STEPIEN, 2010). Hierbei handelt es sich um einen Krankheitskomplex, welcher meist mit einer schlechten Prognose einhergeht (KELLIHAN und STEPIEN, 2010). Auch wenn in der Humanmedizin eine primäre Form beschrieben ist, so steht in der Veterinärmedizin eine sekundäre Entstehung durch entweder eine chronische Lungenerkrankung oder eine fortgeschrittene Linksherzerkrankung im Vordergrund (FLEMING und ETTINGER, 2006). Wenngleich die Prävalenz in der Veterinärmedizin noch unbekannt ist, kommt es dennoch zu einer steigenden Wahrnehmung der Erkrankung selbst und seiner klinischen Symptomatik beim Hund (REINERO et al., 2020). Das klinische Erscheinungsbild impliziert ein weitreichendes Spektrum an Symptomen, von Leistungsinsuffizienz und Husten über Dyspnoe und Synkopen (JOHNSON et al., 1999). So komplex wie die Krankheit selbst, stellt sich auch ihre Diagnosestellung dar. Als Goldstandard ist hier mit Sicherheit die Untersuchung mittels Rechtsherzkatheter zu nennen. Da es sich hier aber um einen relativ invasiven Eingriff handelt, hat sich die Echokardiographie mittels Doppleruntersuchung als Standard in der Human- und Tiermedizin etabliert (KELLIHAN und STEPIEN, 2010; BOSSONE et al., 2013). Ebenfalls eine wichtige Rolle zur Einschätzung des Krankheitsstadiums und der Prognose spielt die systolische Funktion des rechten Ventrikels. Neben einigen gut etablierten Parametern wie TAPSE oder FAC, rückt auch hier die Strain-Messung mittels STE zur Beurteilung der systolischen Funktion immer mehr in den Vordergrund (JAMAL et al., 2003).

Das Ziel der ersten Studie ist deshalb zunächst die Ermittlung von Referenzwerten für einige Parameter des rechten Ventrikels inklusive 2D-Strain und 3D-Volumen bei herzgesunden Hunden. Im Folgenden sollen in der zweiten Studie diese Parameter bei Hunden mit verschiedenen Ursachen und Schweregraden der pulmonalen Hypertonie evaluiert werden.

## II. LITERATURÜBERSICHT

### 1. Struktur des rechten Ventrikels

#### 1.1. Anatomie

Die Aufgabe beider Ventrikel ist es, das Blut im Zuge der Zirkulation weiter zu transportieren. Da die Funktion beider Ventrikel im direkten Zusammenhang mit ihrer Struktur steht, ist es unerlässlich die komplexe Beschaffenheit des rechten Ventrikels zu verstehen, um physiologische und pathologische Vorgänge zu erfassen.

##### 1.1.1. Anatomische Lage und äußere Morphologie

Das Herz des Hundes befindet sich im mittleren Mediastinum wobei etwa 60% des Herzens links der Mediane lokalisiert sind. Der rechte Ventrikel (RV) ist die beim Hund am meisten kranial liegende Herzkammer und liegt dem Sternum auf. Dabei legt er sich halbmondförmig dem linken Ventrikel (LV) an, ohne dabei die Herzspitze zu erreichen. Auf der Herzoberfläche wird der rechte Ventrikel durch den *Sulcus coronarius* und den *Sulcus interventricularis subsinuosus* begrenzt (KÖNIG und LIEBICH, 2012). Im Gegensatz zur ellipsoiden Form des linken Ventrikels erscheint der rechte Ventrikel dreieckig von der Seite betrachtet und halbmondförmig im Querschnitt (HADDAD et al., 2008b; SAREMI et al., 2013; WANG et al., 2019).

##### 1.1.2. Innere Struktur

Der rechte Ventrikel erhält das sauerstoffarme Blut als hohlräumige Muskelkammer aus dem rechten Atrium und befördert es durch den Ausflusstrakt weiter in den *Truncus pulmonalis* (WANG et al., 2019). Der rechte Ventrikel besteht aus drei Kompartimenten: dem Einflusstrakt, dem trabekulierten apikalen Myokard und dem Ausflusstrakt (HO und NIHOYANNOPOULOS, 2006; SAREMI et al., 2013; WANG et al., 2019).

###### 1.1.2.1. Rechtsventrikulärer Einflusstrakt (Inlet)

Zum rechtsventrikulären Einflusstrakt, auch Inlet genannt, gehören die Trikuspidalklappe, die Sehnenfäden (Chordae tendinae) sowie die Papillarmuskeln (SAREMI et al., 2013; WANG et al., 2019).

Die atrioventrikuläre (AV) Trikuspidalklappe begrenzt den RV nach oben hin und stellt gleichzeitig die Verbindung zum rechten Atrium dar (HADDAD et al., 2008a;

STANDRING und GRAY, 2008). Sie besteht namensgebend aus drei Segeln (*Cuspes*), dem *Cuspis parietalis*, *Cuspis angularis* und *Cuspis septalis* (KÖNIG und LIEBICH, 2012). Die Trikuspidalklappe reguliert den Blutfluss zwischen rechtem Atrium und rechtem Ventrikel. Während der Diastole ermöglicht sie den Fluss von deoxygeniertem Blut vom rechten Atrium in den rechten Ventrikel, während sie in der Systole einen Rückfluss in das rechte Atrium verhindert (LEE et al., 2019).

Die *Chordae tendinae* sind fadenförmige kollagene Strukturen, welche verschiedene ventrikuläre Bestandteile miteinander verbinden (WANG et al., 2019). Dabei kann zwischen echten („true“) und falschen („false“) *Chordae tendinae* unterschieden werden. Die echten *Chordae tendinae* ziehen von dem apikalen Drittel der Papillarmuskeln zu den freien Rändern der AV-Klappe. Ihre Funktion besteht darin, eine Eversion, also ein Umstülpen der Klappensegel zu verhindern (WANG et al., 2019). Die falschen *Chordae tendinae* weisen keine Verbindung zu den Klappensegeln auf, aber verbinden dennoch verschiedene ventrikuläre Strukturen miteinander, z.B. die Papillarmuskeln gegenüberliegender Seiten oder die Papillarmuskeln mit der ventrikulären Wand (LOUKAS et al., 2008; STANDRING und GRAY, 2008).

In den rechten Ventrikel ragen drei Warzenmuskeln, *Musculi (Mm.) papillares*, hinein (NICKEL et al., 1976). Bestehend aus dem septum-ständigen *Musculus (M.) papillaris subarteriosus*, der ebenfalls septum-ständigen Gruppe der *Mm. papillares parvi* und dem dritten und größten Warzenmuskel, dem *M. papillaris magnus*, sollen die Papillarmuskeln helfen, die Klappensegel über die *Chordae tendinae* in ihrer Position zu stabilisieren (NICKEL et al., 1976; WANG et al., 2019).

#### 1.1.2.2. Apikales Myokard

Der rechtsventrikuläre Hohlraum wird von zahlreichen sich kreuzenden Muskelbündeln, auch *Trabekulae* genannt, durchquert (HO und NIHOYANNOPOULOS, 2006). Diese ausgeprägte Trabekulierung ist ein besonderes Markenzeichen des rechten Ventrikels. Auch hier können wieder verschiedene Trabekel unterschieden werden: Die *Trabecula septomarginalis*, die *Crista supraventrikularis* und das Moderatorband. Die *Trabecula septomarginalis* stellen ein besonders starkes Trabekel dar und bilden vom Septum zum *M. papillaris magnus* ziehend einen Teil des Reizleitungssystems (NICKEL et al., 1976). Gelegentlich ist die *Trabecula septomarginalis* abnormal geformt bzw. hypertrophiert, was zu der Erkrankung des „Double-Chambered right ventricle“ führt. Hier wird der rechte Ventrikel durch das

Muskelbündel in zwei Teile geteilt (HADDAD et al., 2008a; WANG et al., 2019). Die *Crista supraventricularis*, welche vom Septum zur freien Wand zieht, bildet die Grenze zwischen Einfluss- und Ausflusstrakt des rechten Ventrikels (JAMES, 1985). Durch ihren Verlauf verbindet sie das interventrikuläre Septum und den linken Ventrikel mit der rechtsventrikulären freien Wand und spielt damit eine wichtige Rolle bei der Entleerung des rechten Ventrikels und dem Schluss der Trikuspidalklappe (JAMES, 1985). Das Moderatorband wird üblicherweise zur *Trabecula septomarginalis* gezählt, da es von dieser Struktur entspringt und ebenfalls das Septum mit der freien Wand verbindet (HO und NIHOYANNOPOULOS, 2006; LOUKAS et al., 2008; LOUKAS et al., 2010; WANG et al., 2019). Es stützt die Papillarmuskel und damit die Trikuspidalklappe in ihrer Funktion. Das Moderatorband kann jedoch fehlen, es kommt in der Humanmedizin in etwa bei 92% der Menschen vor (LOUKAS et al., 2010). Seine Bedeutung wird oft diskutiert: vermutlich hat es einen protektiven Effekt, indem es einer Überdehnung des rechten Ventrikels entgegen wirkt (WANG et al., 2019). Außerdem soll es zusätzliche Leitungsbahnen beinhalten (JONGBLOED et al., 2005), was zu einem iatrogenen Schenkelblock nach Entfernung des Moderatorbandes führen kann (KUROSAWA und BECKER, 1985).

### 1.1.2.3. Ausflusstrakt

Der Ausflusstrakt beginnt am distalen Teil der *Crista supraventricularis* und reicht bis zur Pulmonalklappe (HO und NIHOYANNOPOULOS, 2006). Im Ausflusstrakt erstreckt sich von der Basis bis zur Pulmonalklappe ein „Muskelschlauch“, auch Infundibulum oder *Conus arteriosus* genannt (STANDRING und GRAY, 2008; SAREMI et al., 2013). Der *Conus arteriosus* leitet das Blut in die Pulmonalarterie weiter und verhindert einen Rückfluss in die rechte Hauptkammer (HO und NIHOYANNOPOULOS, 2006). Er wird durch die Pulmonalklappe verschlossen, welche die Abgrenzung zwischen rechten Ventrikel und *Truncus pulmonalis* darstellt.

Die Pulmonalklappe, auch rechte Semilunarklappe, besteht aus drei halbmondförmigen Klappensegeln, der *Valvula semilunaris sinistra*, *dextra* und *intermedia*. Wie auch die Trikuspidalklappe, wirkt die Pulmonalklappe als Rückschlagventil. In der Austreibungszeit öffnet der stromaufwärts gerichtete Blutdruck die Klappensegel, während bei Beginn der Diastole diese durch den stromabwärts gerichteten Druck wieder geschlossen werden (NICKEL et al., 1976).

### 1.1.3. Vergleich zwischen linkem und rechtem Ventrikel

Die Unterschiede zwischen linkem und rechtem Ventrikel lassen sich auf die beiden unterschiedlichen Kreislaufsysteme zurückführen: dem Lungenkreislauf, auch Niederdrucksystem und dem Körperkreislauf, auch Hochdrucksystem, genannt. Der Gefäßwiderstand im Körperkreislauf übersteigt den im Lungenkreislauf circa um das zehnfache (MURESAN, 2016; WANG et al., 2019). Da der RV also im Niederdrucksystem gegen einen deutlich geringeren Druck anpumpen muss als der LV im Hochdrucksystem, weist die Wand des rechten Ventrikels ca. ein Drittel der Wandstärke des linken Ventrikels auf (STANDRING und GRAY, 2008; MURESAN, 2016). Während das Myokard des linken Ventrikels aus drei Schichten besteht, weist der rechte Ventrikel lediglich ein zweischichtiges Myokard auf (SHEEHAN und REDINGTON, 2008). Dem rechten Ventrikel fehlt die mittlere Ringschicht, welche im LV aus zirkumferenten, also den LV umkreisenden, Fasern besteht (SHEEHAN und REDINGTON, 2008). Diese ist neben der äußeren parallelfaserigen Schrägschicht und der inneren Längsschicht maßgeblich an der Kontraktion des LV beteiligt, indem sie den linksventrikulären Durchmesser verkürzt. Der rechte Ventrikel besteht also nur aus einer oberflächlichen subepikardialen und einer tiefen subendokardialen Schicht (HO und NIHOYANNOPOULOS, 2006). Während die oberflächlichen Fasern zirkumferent verlaufen, sind die tiefen Fasern longitudinal von der Basis zur Apex ausgerichtet. Durch die Abwesenheit einer mittleren Ringschicht ist die Kontraktionsfähigkeit des RV stark von der longitudinalen Verkürzung abhängig (SANCHEZ-QUINTANA et al., 1996; SHEEHAN und REDINGTON, 2008), welche circa 80% der rechtsventrikulären Kontraktion ausmacht (HO und NIHOYANNOPOULOS, 2006; LEE und PARK, 2018). Eines der größten morphologischen Alleinstellungsmerkmale des rechten Ventrikels ist seine starke apikale Trabekulierung. Der LV weist im Gegensatz dazu lediglich eine feine Ausbildung an Trabekeln auf (ANDERSON et al., 2013). Außerdem bildet die *Crista supraventricularis* eine klare Abgrenzung zwischen Trikuspidal- und Pulmonalklappe, während im linken Ventrikel eine faserförmige gleichmäßige Verbindung zwischen Mitral- und Aortenklappe vorhanden ist (SAREMI et al., 2013).

## 1.2. Physiologie

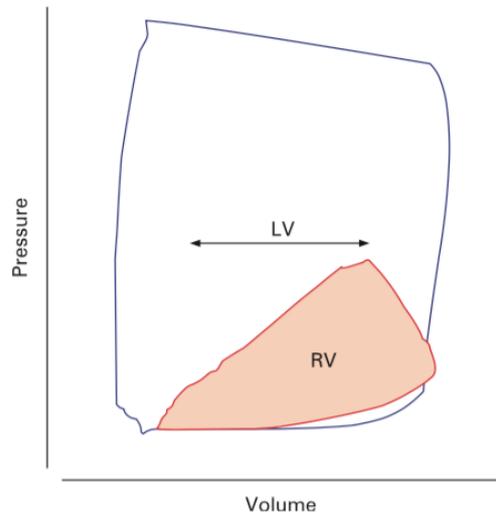
Auch wenn der rechte Ventrikel nicht als einzelnes Element, sondern immer im Zusammenspiel mit dem linken Ventrikel betrachtet werden muss, soll dennoch auf die einzigartige Physiologie des RV eingegangen werden.

Die Funktion des RV besteht darin, venöses Blut aus dem Körperkreislauf zu erhalten

und in die Pulmonalarterie weiterzuleiten. Unter normalen Bedingungen befördert er dabei das gleiche Schlagvolumen wie der linke Ventrikel (HADDAD et al., 2008a). Die rechtsventrikuläre Auswurfphase startet mit der Kontraktion des Einflusstraktes, gefolgt von dem apikalen Myokard und endet mit der Kontraktion des Ausflusstraktes (DELL'ITALIA, 1991). Die Kontraktion erfolgt durch drei separate Mechanismen: 1) das nach innen Wölben der freien Wand, was den Effekt eines Blasebalgs auslöst, 2) die Kontraktion der longitudinalen Fasern, was eine Verkürzung der Längsachse zur Folge hat und 3) die Zugkraft auf die freie Wand sekundär zur linksventrikulären Kontraktion (JIANG, 1994; HADDAD et al., 2008a). Im Gegensatz zum LV spielt für die Kontraktion des rechten Ventrikels weniger das Twisting und die Rotationsbewegung eine Rolle, als vielmehr die longitudinale Verkürzung (PETITJEAN et al., 2005).

### **1.2.1. Druck-Volumen-Verhältnis**

Die Abläufe im rechten Ventrikel hängen dabei maßgeblich von dem niedrigen Gefäßwiderstand im Lungenkreislauf ab (SHEEHAN und REDINGTON, 2008). Die Kontraktionsfähigkeit des RV ist zudem stark von seinen Ladebedingungen („loading conditions“) abhängig. Die kardiale Auswurfleistung des rechten Ventrikels entspricht zwar der des LV, benötigt dafür aber nur ca. ein Fünftel des Energieaufwandes. Dies liegt zum einen und vor allem an dem Niederdrucksystem des Lungenkreislaufs und zum anderen an dem einzigartigen Druck-Volumen-Verhältnis des RV. Anhand von biplanen Angiogrammen mit gleichzeitiger Druckmessung wurde die normale Druck-Volumen-Relation des RV als Dreiecks- oder Trapezform definiert, mit undefinierten Perioden isovolumetrischer Kontraktion und insbesondere isovolumetrischer Relaxation (SHEEHAN und REDINGTON, 2008). Der Druck im rechten Ventrikel erreicht früh seinen Höhepunkt, um danach schnell wieder abzufallen. Der Druckverlauf im linken Ventrikel weist im Gegensatz dazu eher einen runden Verlauf auf (Abbildung 1). Die rechtsventrikuläre isovolumetrische Kontraktionszeit ist deutlich kürzer als die im LV, da der systolische Druck im RV sehr schnell den niedrigen Druck in der Pulmonalarterie übersteigt. Einige Studien zeigten außerdem, dass der endsystolische Fluss trotz eines negativen ventrikulär-arteriellen Druckgradienten fortlaufen kann. Dieses Phänomen, das als Hangout-Intervall bezeichnet wird, lässt sich höchstwahrscheinlich durch den Auftrieb des Blutes im Ausflusstrakt erklären (DELL'ITALIA und WALSH, 1988; DELL'ITALIA, 1991; SHEEHAN und REDINGTON, 2008).



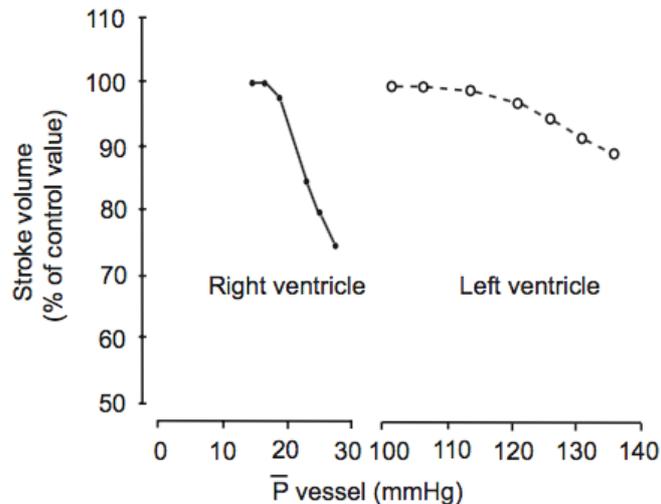
**Abbildung 1: Schematische Darstellung des normalen Druck-Volumen-Verhältnisses im linken (LV) und rechten Ventrikel (RV). Zu beachten ist der weiter andauernde Auswurf des RV während des Druckabfalls, das sog. Hangout-Intervall (Pfeil) (SHEEHAN und REDINGTON, 2008)**

### 1.2.2. Pumpleistung

Die systolische Funktion des rechten Ventrikels ist das Ergebnis aus Kontraktilität, Nachlast und Vorlast (HADDAD et al., 2008a). Die Pumpleistung des RV ist außerdem abhängig von Rhythmus, Synchronizität der ventrikulären Kontraktion und der ventrikulo-ventrikulären Interaktion (DELL'ITALIA, 1990; GOLDSTEIN et al., 1990; SANTAMORE und DELL'ITALIA, 1998).

#### 1.2.2.1. Nachlast

Die rechtsventrikuläre Nachlast stellt die Druckbelastung dar, welche der RV während des Auswurfs zu überwinden hat. Im Vergleich zum linken Ventrikel zeigt der RV dabei eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Nachlaständerungen (CHIN et al., 2005; HADDAD et al., 2008a), da der RV an sein Gefäßbett mit niedriger Impedanz „gekoppelt“ ist (SHEEHAN und REDINGTON, 2008). Sogar relativ moderate Änderungen im Gefäßwiderstand der Lunge führen bereits zu einem Abfall der Kontraktilität und Auswurfleistung des RV (SHEEHAN und REDINGTON, 2008) (Abbildung 2).



**Abbildung 2: Die Reaktion des linken (LV) und rechten Ventrikels (RV) auf eine experimentelle Erhöhung der Nachlast (HADDAD et al., 2008a)**

#### 1.2.2.2. Vorlast

Die Vorlast spiegelt die Druckbelastung vor der Kontraktion wider. Kommt es zu einer Erhöhung der rechtsventrikulären Vorlast im physiologischen Maße, hat dies sogar einen positiven Effekt auf die Kontraktionsfähigkeit des RV. Dies lässt sich auf den Frank-Starling-Mechanismus zurückführen, welcher für eine Anpassung der Herzfähigkeit an kurzfristige Schwankungen von Druck und Volumen sorgt. Kommt es jedoch zu einer über das physiologische Maß hinausgehende Erhöhung der Vorlast, wird der LV zunehmend komprimiert und infolgedessen die globale Kontraktilität reduziert (HADDAD et al., 2008a).

#### 1.2.2.3. Rhythmus und Synchronizität

Die Erhaltung eines Sinusrhythmus und einer atrio-ventrikulären Synchronizität ist vor allem bei rechtsventrikulärer Dysfunktion von Bedeutung. So werden beispielsweise Vorhofflimmern oder ein kompletter AV-Block bei Menschen mit akutem Herzinfarkt oder chronischer rechtsventrikulärer Insuffizienz schlecht toleriert (GOLDSTEIN et al., 1990). Eine Asynchronität der Kontraktion der einzelnen Abschnitte des RV, wie es beispielsweise bei der pulmonalen Hypertonie der Fall sein kann, führt zu einem erniedrigten kardialen Auswurf und klinischer Verschlechterung der Patienten (KALOGEROPOULOS et al., 2008; MORITA et al., 2019)

#### 1.2.2.4. Ventrikulo-ventrikuläre Interaktion

Da eine direkte mechanische Interaktion zwischen den beiden Ventrikeln stattfindet, beeinflussen Größe, Form und Compliance des einen Ventrikels auch die Eigenschaften des anderen (SANTAMORE und DELL'ITALIA, 1998; HADDAD et al., 2008a). Die Bedeutung des Zusammenspiels beider Ventrikel ist besonders groß, wenn es zu Änderungen in den Druckverhältnissen kommt, und spielt eine besondere Rolle bei der rechtsventrikulären Dysfunktion (HADDAD et al., 2008a). Dennoch kommt die ventrikulo-ventrikuläre Interaktion sowohl während der Diastole als auch in der Systole zum Tragen.

In der Systole ist vor allem das Septum für die Interaktion verantwortlich. In verschiedenen Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass 20 – 40 % des rechtsventrikulären systolischen Druckes durch die Kontraktion des linken Ventrikels zustande kommen (HOFFMAN et al., 1994; SANTAMORE und DELL'ITALIA, 1998). Daraus resultiert, dass die systolische Funktion des RV bis zu einem gewissen Maß erhalten werden kann, wenn der linke Ventrikel beispielsweise durch eine myxomatöse Mitralklappendegeneration in hyperdynamische Zustände gerät (CHETBOUL und TISSIER, 2012; POSER et al., 2017). In einem Experiment von Damiano et al. konnte die Wirkung der kontralateralen Ventrikelkontraktion in einem gesunden Herzen bewiesen werden: Bei elektrischer Entkoppelung des linken Ventrikels und gleichzeitiger Kontraktion des rechten Ventrikels kam es nur zu einer geringen linksventrikulären Druckentwicklung. Im Gegensatz dazu führte eine linksventrikuläre Kontraktion in einem elektrisch isoliertem RV zu einer ausgeprägten Druckentwicklung (DAMIANO et al., 1991). Dies deutet darauf hin, dass die Geometrie des RV, der sich in seiner Kurzachse um den LV legt, eine rechtsventrikuläre Verkürzung bewirkt und über das gemeinsame Septum zur Druckerzeugung im RV beiträgt (SHEEHAN und REDINGTON, 2008).

In der Diastole spielt das Perikard eine größere Rolle. Kommt es zu einer akuten Druck- oder Volumenüberbelastung des rechten Ventrikels, verschiebt der dilatierte RV das gemeinsame Septum in Richtung des linken Ventrikels. Die daraus resultierende Änderung der linksventrikulären Form führt zu einer Steigerung der Spannung bzw. „Enge“ im Perikard. Infolgedessen kommt es zu einer verringerten Dehnbarkeit (DELL'ITALIA, 1991; SANTAMORE und DELL'ITALIA, 1998) des LV und damit zu einem niedrigeren Herzzeitvolumen (HADDAD et al., 2008a). Umgekehrt hat sich gezeigt, dass eine linksventrikuläre Volumen- oder Drucküberbelastung die Füllung des

RV in die späte Diastole umverteilt (TAYLOR et al., 1967; LEE, 1992).

### **1.3. Echokardiographische Beurteilung des rechten Ventrikels**

Der Goldstandard zur klinischen Beurteilung des Herzens und des rechten Ventrikels in der Human- und Tiermedizin stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) dar (CAPUTO et al., 1987; MARKIEWICZ et al., 1987; FRIES et al., 2019). Da es sich hier aber um ein sehr aufwendiges und kostspieliges Verfahren handelt, welches beim Hund stets eine Vollnarkose erfordert und nicht weitläufig zugänglich ist, hat die Echokardiographie sich als Methode der Wahl zur Beurteilung der kardialen Funktion durchgesetzt.

#### **1.3.1. Generieren von Aufnahmen**

Generell wird der RV aus einem modifizierten links apikalen Vierkammerblick beurteilt. Dabei wird der Schallkopf einen Interkostalraum weiter nach kranial versetzt und nach kaudal geneigt. Dabei ist darauf zu achten, eine Darstellung des linksventrikulären Ausflusstraktes zu vermeiden, um eine Verkürzung des RV zu verhindern. Um die Framerate zu erhöhen und damit die Bildqualität zu optimieren, kann der Bildsektor verschmälert und die Eindringtiefe vermindert werden.

#### **1.3.2. Subjektive Beurteilung**

Aus dem links apikalen Vierkammerblick können bereits subjektive Eindrücke über Größe und Morphologie gewonnen werden. Generell gilt, dass ein normaler RV circa 1/3 der Größe des LV hat und sich das interventrikuläre Septum vom linken zum rechten Ventrikel einwölbt. Die Wanddicke eines normaldimensionierten RV macht außerdem weniger als die Hälfte von der des LV aus (LANG et al., 2015; KILLICH, 2019). Zur Verifizierung des subjektiven Eindrucks werden verschiedene Parameter herangezogen.

#### **1.3.3. Diastolische Messungen**

Die Messungen werden zu verschiedenen Zeitpunkten im Herzzyklus generiert. Die enddiastolischen Messungen erfolgen, wenn die Trikuspidalklappe nach der Füllungsphase geschlossen ist, da hier der rechte Ventrikel sein größtes Volumen erreicht. Im Elektrokardiogramm (EKG) entspricht das circa dem Anfang des QRS-Komplexes. Die diastolischen Parameter spiegeln die Volumenbelastung wider.

#### **1.3.4. Systolische Messungen**

Die endsystolischen Messungen erfolgen, wenn das Kammervolumen am geringsten ist.

Auch hier ist die Trikuspidalklappe nach der Ejektionsphase noch geschlossen, im EKG entspricht das ungefähr dem Zeitpunkt der T-Welle. Die systolischen Parameter geben somit Auskunft über die Pumpleistung des rechten Ventrikels.

### **1.3.5. Zweidimensionale Messungen**

Die zweidimensionale (2D) Echokardiographie ist der Grundbaustein der Beurteilung des rechten Ventrikels. Diese sind leicht zu akquirieren und es stehen verschiedene konventionelle Messungen zur Verfügung.

#### **1.3.5.1. Flächenmessungen**

Hier wird jeweils das Endokard des RV vom Anulus entlang der freien Wand bis zur Apex und wieder zurück zum septalen Anulus verfolgt. Anschließend wird die daraus resultierende Fläche in cm<sup>2</sup> berechnet. Dabei werden die Papillarmuskeln und Trabekel miteingeschlossen. Bestimmt wird die rechtsventrikuläre enddiastolische Fläche (RVEDA) und die rechtsventrikuläre endsystolische Fläche (RVESA). Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass Flächen gewichtsabhängig sind und mit zunehmender Größe bzw. steigendem Körpergewicht des Hundes größer werden (VISSER et al., 2015b; VEZZOSI et al., 2018a).

#### **1.3.5.2. Fractional area change (FAC)**

Aus den beiden Messungen RVEDA und RVESA kann zusätzlich die prozentuale Änderung der Flächen von Diastole zu Systole bestimmt werden, was als fractional area change (FAC) bezeichnet wird:

$$FAC (\%) = \frac{RVEDA - RVESA}{RVEDA} \times 100$$

FAC gewährt Aufschluss über die systolische Funktion des RV. In der Humanmedizin weisen Werte < 35% auf eine RV systolische Dysfunktion hin (LANG et al., 2015). Für RVEDA, RVESA und FAC existieren bereits Referenzwerte beim Hund (VISSER et al., 2015b; MORITA et al., 2017).

### **1.3.6. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)**

Die tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) ist eine M-Mode Messung, die Aufschluss über die rechtsventrikuläre longitudinale Funktion gibt. Im M-Mode (Motion-Mode) erzeugt der Schallkopf einen einzigen Schallstrahl, welcher mit hoher Pulsrepetitionsfrequenz arbeitet und damit eine hohe zeitliche Auflösung erzielen kann. Entlang einer vertikalen Linie werden die kardialen Strukturen und deren Bewegungen

in einer horizontalen Ebene gegen die Zeit aufgezeichnet. Es entsteht ein eindimensionales Bild (KILLICH, 2019).

Für TAPSE wird die maximale, in longitudinaler Richtung zurückgelegte Distanz in Millimetern (mm) des lateralen Trikuspidalklappenannulus während der Systole gemessen. Dabei wird der Cursor möglichst parallel zum Trikuspidalklappenannulus der freien Wand ausgerichtet. Es sollte nicht die Klappe selbst oder das Myokard getroffen werden, sondern das hyperechogene Faserskelett auf Höhe des lateralen Trikuspidalklappenannulus. TAPSE ist abhängig vom Körpergewicht des untersuchten Hundes und sollte immer dazu in Relation gesetzt werden (PARIAUT et al., 2012; VISSER et al., 2015b; GENTILE-SOLOMON und ABBOTT, 2016; VISSER, 2017). Es wurden bereits einige Referenzwerte für TAPSE beim Hund veröffentlicht (PARIAUT et al., 2012; VISSER et al., 2015b; MORITA et al., 2017; VISSER et al., 2018).

### **1.3.7. Systolische Gewebegeschwindigkeit (TVI S')**

In der Doppler-Echokardiographie werden Flussrichtung- und Geschwindigkeit von Blutflüssen untersucht. Mittels Gewebedoppler (TDI, tissue Doppler imaging) wird dagegen die Bewegung des Myokards erfasst. Bei beiden Dopplerverfahren kann zwischen farbkodiertem Doppler und Spektraldoppler, also cw (continuous wave) und pw (pulsed wave) Doppler unterschieden werden (KILLICH, 2019). Beim PW-Gewebedopplerverfahren wird nach Aktivierung des Gewebedopplers mittels eines kleinen Messfensters der PW-Doppler in das Myokard gelegt. So wird die Geschwindigkeit des Myokardgewebes an genau dieser Stelle gemessen (KILLICH, 2019).

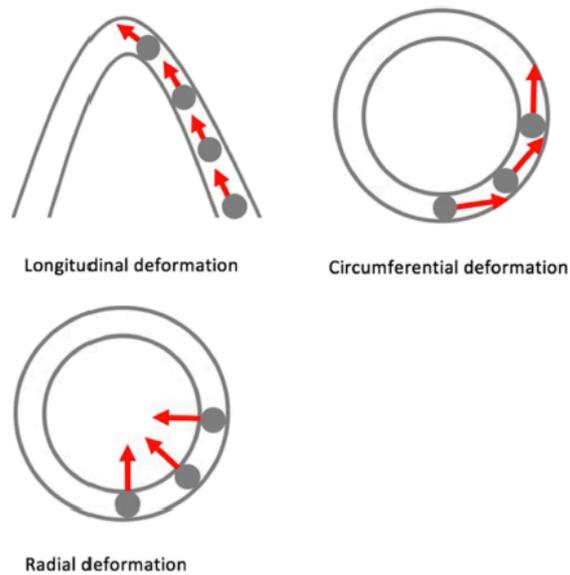
Über den PW-Gewebedoppler kann die Geschwindigkeit des Myokards (TVI, Tissue velocity imaging) in cm/s am lateralen Trikuspidalklappenannulus während der Systole (S') gemessen werden. Dabei wird der Peak, also die maximale Geschwindigkeit der S'-Welle, gemessen. Der PW-Doppler wird dabei an die gleiche Stelle wie bei TAPSE positioniert. Alternativ kann TVI S' auch über den Farbgewebedoppler generiert werden. Diese Methode ist aber deutlich komplexer und zeitaufwendiger, da es eine Nachbearbeitungsanalyse erfordert und das Ergebnis nicht direkt während der Untersuchung vorliegt. Es sollte beachtet werden, dass die aus PW- und Farb-TDI-Bildern abgeleiteten myokardialen Geschwindigkeiten nicht austauschbar sind (VISSER, 2017). Außerdem ist zu beachten, dass TVI S' ebenfalls ein

gewichtabhängiger Parameter ist, wie einige Studien gezeigt haben (KILLICH et al., 2011; VISSER et al., 2015b), und höhere Werte mit steigendem Körpergewicht annimmt. Es stehen Referenzwerte für den Hund zu Verfügung (VISSER et al., 2015b; MORITA et al., 2017).

### **1.3.8. Speckle-Tracking-Echokardiographie (STE)**

Die Methode des Speckle-Trackings ist ein relativ neues Verfahren, bei dem die Gewebeerformung (Strain) des Herzens gemessen wird. Dazu werden Gewebereflexionen (Speckle) anhand verschiedener Graustufen identifiziert und in ihrem Verlauf im Herzzyklus verfolgt (Tracking). Die Gewebereflexionen entstehen durch Ultraschallwellen, die an kleinen myokardialen Strukturen gestreut werden. Die Positionsänderung dieser Speckles im Vergleich zu ihrer Ausgangslage wird in Prozent angegeben und entspricht dem Strain-Wert. Strain ist ein dimensionsloses Maß, wobei positive Werte eine Verlängerung oder Verdickung des Herzmuskels anzeigen und negative Werte eine Verkürzung oder Verdünnung bedeuten (VISSER, 2017). Das Herz als dreidimensionaler Körper weist Verformungen in alle Raumrichtungen auf (D'HOOGHE et al., 2000; ANGEL und DAGMAR, 2017): der longitudinale Strain ist die Verformung des Herzens in der Längsrichtung, also von der Basis zur Apex. Dies führt zu negativen Werten, da die Kammerlänge in der Systole kürzer ist als in ihrer Ausgangslage. Der radiale Strain bezieht sich auf die radiale Kontraktion oder Verdickung der Wand, was zu einem positiven radialen Strain führt, da der Durchmesser der Wand mit der Kontraktion in der Systole zunimmt. Der zirkumferenzielle Strain stellt die Myokardkontraktion entlang des kreisförmigen Umrisses in der kurzen Achse dar. Dieser ergibt negative Werte, da der Umfang des Ventrikels in der Systole abnimmt (ANGEL und DAGMAR, 2017) (Abbildung 3).

Des Weiteren kann der Strain in den verschiedenen Wandschichten der Ventrikel gemessen werden. So unterscheiden die meisten Softwares zwischen endokardialen und epikardialen Strain, sowie der Kombination aus beidem. Aufgrund der bereits beschriebenen besonderen Wandarchitektur des RV, ist hier besonders der longitudinale Strain des Endokards von Bedeutung. Da die subendokardiale Schicht mit ihren longitudinalen Fasern etwa 80% der RV-Kontraktion ausmacht (HO und NIHOYANNOPOULOS, 2006; LEE und PARK, 2018), ist der endokardiale Strain der wichtigste Faktor in der Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion (AMZULESCU et al., 2019).



**Abbildung 3: Die drei Hauptkomponenten der Herzverformung (LONCARIC et al., 2018)**

Zur Bestimmung des RV longitudinalen Strain werden zunächst in der Endsystole Punkte entlang des Endokards gesetzt, beginnend am lateralen Trikuspidalklappenannulus über die Apex und zurück zum septalen Trikuspidalklappenannulus. Der Vorgang wird anschließend in der Enddiastole wiederholt. Die Software generiert danach automatisch Strain-Werte für alle sechs Segmente des rechten Ventrikels: das basale, mittlere und apikale Segment der freien Wand und des Septums. Der Durchschnitt aus allen sechs Segmenten ergibt dabei den global right ventricular longitudinal strain (global RVLS), der Durchschnitt aus den drei Segmenten der freien Wand den free wall right ventricular longitudinal strain (free wall RVLS) (VISSER et al., 2015b; MORITA et al., 2019). In der Humanmedizin wird empfohlen, vor allem letzteres als Standard Parameter zu verwenden (BADANO et al., 2018). Obwohl das gemeinsame Septum einen wesentlichen Beitrag zur systolischen Funktion des RV beiträgt, bleibt es in erster Linie ein Teil des linken Ventrikels (BADANO et al., 2018). Einige Studien haben außerdem gezeigt, dass der RVLS der freien Wand besser mit der mittels MRT ermittelten Ejektionsfraktion (EF) des RV korreliert, als der globale RVLS (LEE und PARK, 2018). Es existieren bereits Referenzwerte für Strain Messungen des rechten Ventrikels beim Hund, welche allerdings mit einer Software für den linken Ventrikel generiert wurden (MORITA et

al., 2017).

### **1.3.9. Dreidimensionale Messungen**

In der Humanmedizin rückt die transthorakale (TTE) 3D-Echokardiographie immer mehr in den Vordergrund. Es wurde eine gute Übereinstimmung zwischen der volumetrischen Quantifizierung mittels kardialer MRT und 3D-TTE festgestellt, wobei Letzteres in etwas kleineren Volumina resultierte (GOPAL et al., 2007; JENKINS et al., 2007; VAN DER ZWAAN et al., 2011). Ähnliche Ergebnisse wurden in der Tiermedizin erzielt (SIESLACK et al., 2014). Trotz der leichten Unterschätzung scheint die 3D-TTE eine gute, nicht-invasive Alternative für die Quantifizierung des rechtsventrikulären Volumens zu sein.

Für die Akquirierung von 3D-Volumina müssen zunächst 3D-Aufnahmen mit einer speziellen Matrix-Ultraschallsonde aufgenommen werden. Während herkömmliche Sektor-Schallköpfe aus lediglich 64-128 linear angeordneten Ultraschallelementen bestehen, haben Matrix-Schallköpfe mehrere tausend Elemente in einer zweidimensionalen Matrix verarbeitet. Dabei werden viele, zwei-dimensionale Ultraschallbilder zeitgleich erstellt und zu einer drei-dimensionalen Struktur konstruiert (BARTEL und MÜLLER, 2010). Frameraten von 20-40 Hertz (Hz) sollten für eine ausreichende Bildqualität erreicht werden (LASER et al., 2010). Eine simultane EKG-Aufnahme ist dabei obligatorisch. Anschließend werden die Bilder mit Hilfe einer Offline-Software (z.B. TomTec imaging software, 4D RV-Function) analysiert und die Messungen durchgeführt.

#### **1.3.9.1. 3D-Volumenmessungen**

Die einzelnen Schritte in der Generierung von 3D-Modellen sind Software abhängig. Generell werden anatomische Fixpunkte definiert und die Endokardgrenzen auf basaler, medialer und apikaler Ebene in der Längs- und Kurzachse in der Enddiastole und Endsystole von der Software automatisch verfolgt und bei Bedarf manuell angepasst. Daraus ergibt sich ein bewegtes 3D-Modell über den Herzzyklus, welches das enddiastolische (EDV) und das endsystolische Volumen (ESV), sowie das Schlagvolumen (SV) des rechten Ventrikels berechnet. Bisher wurden keine Referenzwerte für 3D EDV und ESV des rechten Ventrikels beim Hund erstellt. Es liegt nahe, dass auch diese Parameter, ähnlich wie die Flächenbestimmung, einer Gewichtsabhängigkeit unterliegen.

### 1.3.9.2. Ejektionsfraktion (EF)

Aus den beiden Volumen Parametern EDV und ESV kann anschließend die Ejektionsfraktion (EF) wie folgt berechnet werden:

$$EF (\%) = \frac{EDV - ESV}{EDV} \times 100$$

Dieser in Prozent angegebene Wert ist ein globales Maß für die systolische Leistung des RV (LANG et al., 2015) und hat bisher vor allem in der Humanmedizin größere Bedeutung, beispielsweise in der Beurteilung von Patienten nach chirurgischen Eingriffen an der Mitralklappe (MAFFESSANTI et al., 2012) oder eines Aortenklappenersatzes (LINDQVIST et al., 2012).

## **2. Erstellen von Referenzwerten**

Referenzintervalle (RI) sind ein wesentlicher Bestandteil der klinischen Diagnostik und Entscheidungsfindung und stellen die geschätzte Verteilung aus einer gesunden Population dar (FRIEDRICHS et al., 2012). Da das Stellen von Diagnosen oder Therapieentscheidungen häufig auf Werten beruhen, die außerhalb der RI liegen, sollte bei der Erfassung und Analyse von Referenzwerten (RW) mit Sorgfalt vorgegangen werden. In der Humanmedizin bestehen aus diesem Grund allgemeine Richtlinien zum Erstellen von Referenzwerten (LUMSDEN und MULLEN, 1978; OZARDA, 2016), welche auch an die Veterinärmedizin angepasst wurden (FRIEDRICHS et al., 2012). Die Richtlinien der American Society for Veterinary Clinical Pathology (ASVCP) richten sich sowohl an die Verfasser von Referenzwerten, als auch an deren Nutzer, um eine angemessene Anwendung bei ihrer Patientenpopulation sicherzustellen (FRIEDRICHS et al., 2012).

### **2.1. Definieren der Population**

Die Referenzpopulation und die Kriterien zur Feststellung des Gesundheitszustandes müssen festgelegt werden. Dabei sollte die demographische Zusammensetzung der Referenzpopulation die Tierpopulation repräsentieren, für welche die RI verwendet werden sollen (FRIEDRICHS et al., 2012).

#### **2.1.1. Einschlusskriterien**

Zunächst gilt es Auswahl- oder Einschlusskriterien festzulegen. Diese bestimmen, welche Tiere eingeschlossen werden dürfen und wie der Gesundheitszustand überprüft wird. Dazu zählen biologische Faktoren wie Alter, Geschlecht oder Rasse, klinische Faktoren wie Vorerkrankungen oder Medikamente und geografische Faktoren, wie Umwelt oder klimatische Bedingungen (WALTON, 2001; FRIEDRICHS et al., 2012). Zum Generieren von Referenzwerten bei echokardiographischen Parametern beispielsweise ist es sinnvoll ausschließlich adulte ausgewachsene Tiere zu inkludieren, da die kardialen Dimensionen andernfalls noch nicht in ihrem Wachstum abgeschlossen sein könnten. Dabei kann das Verfahren zur Überprüfung des Gesundheitszustandes eng definiert sein (Anamnese und Allgemeinuntersuchung) oder umfangreich (vollständige Blutuntersuchung, Bildgebung, Kotuntersuchung und klinische Nachuntersuchungen) (FRIEDRICHS et al., 2012).

### **2.1.2. Ausschlusskriterien**

Zudem sollten Ausschlusskriterien festgelegt werden, um Tieren zu identifizieren, die nicht mit einbezogen werden sollten. Hier kann zwischen biologischen und physiologischen Kriterien, sowie möglicherweise verabreichten Medikamenten unterschieden werden. Als biologische Faktoren gelten zum Beispiel, ob das Tier vor der Untersuchung gefastet wurde oder einem erhöhten Stresslevel exponiert war. Physiologische Faktoren können verschiedene Krankheiten, Laktation oder Trächtigkeit sein. Medikamente können großen Einfluss auf verschiedene untersuchte Parameter haben (FRIEDRICHS et al., 2012). So sollte Tiere, welche für die Erstellung echokardiographischer Parameter dienen, keine Medikamente erhalten, die Einfluss auf das Herz-Kreislauf-System haben.

### **2.2. Festlegen der Populationsgröße**

Die Anzahl der Individuen, die für die Ermittlung von RW untersucht werden, sollte frühzeitig in der Studie festgelegt werden (FRIEDRICHS et al., 2012). Dabei wird eine Mindestanzahl von 120 Referenztieren empfohlen, um die Grenzen der Referenzbereiche mit 90% Konfidenzintervallen (CI) bestimmen zu können. Bei der Festlegung der Anzahl der Tiere sollte stets der Ausschluss von Ausreißern mit einkalkuliert werden. In der Veterinärmedizin ist es oft üblich und unvermeidbar, RI anhand kleinerer Stichproben zu erstellen. Je kleiner der Stichprobenumfang, desto größer ist der Grad der Ungenauigkeit bei der Schätzung der Referenzgrenzen.

### **2.3. Datenerhebung**

Anschließend folgt die Datenerhebung. Hier wird die vorher festgelegte Anzahl an Tieren untersucht und die jeweiligen Parameter erhoben. Die Untersuchung der Tiere sollte stets in einer standardisierten Weise erfolgen. So sollten beispielsweise entweder alle oder keines der Tiere für eine echokardiographische Untersuchung sediert werden. Die Tiere können dabei entweder im Rahmen einer routinemäßigen Gesundheitsvorsorge in der tierärztlichen Praxis vorgestellt werden oder deren Halter aktiv zur Studienteilnahme eingeladen werden. In der Regel wird eine Einverständniserklärung seitens der Halter unterschrieben, dass die Ergebnisse der Untersuchung zu Studienzwecken verwendet werden dürfen.

### **2.4. Statistische Analyse**

Nach der Erhebung der Daten erfolgt die statistische Auswertung. Dazu gehört die grafische Darstellung der Daten, die Identifikation von Ausreißern und die Bestimmung

von Referenzgrenzen. Dazu stehen verschiedene Programme, wie MedCalc® oder SPSS® zur Verfügung.

#### **2.4.1. Grafische Darstellung**

Zunächst beginnt die grafische Darstellung der erhobenen Daten. Diese erfolgt meist mittels Boxplot oder Dotplot. Es können dabei bereits die Verteilung der Daten eingeschätzt und potentielle Ausreißer erkannt werden (FRIEDRICHS et al., 2012). Auch eine Korrelation zwischen einzelnen biologischen Faktoren, z. B. Körpergewicht des Tieres und verschiedenen Parametern kann gezeigt werden. Ob eine Normalverteilung der Referenzdaten vorliegt, kann ebenfalls anhand grafischer Darstellungen wie Histogrammen bestimmt werden. Dazu werden häufig verschiedene Tests wie der Kolmogorov-Smirnov oder Shapiro-Wilk empfohlen. Sie geben an, ob die Nullhypothese von einer Normalverteilung verworfen wird oder nicht (FIELD, 2017). Mit größer werdenden Stichproben werden die beiden Tests jedoch sensibler für Ausreißer. Das bedeutet, dass durch minimale Abweichungen die Signifikanz so stark abnimmt, dass die Nullhypothese von einer Normalverteilung fälschlicherweise verworfen wird (FIELD, 2017). Somit führen die genannten Tests bei immer größer werdenden Stichproben immer zu einer Ablehnung der Normalverteilung. Aus diesem Grund ist die Beurteilung der Verteilung von Datensätzen auf grafische Darstellungen zu verlegen. Wird beispielsweise anhand eines Histogramms eine symmetrische Verteilung dargestellt, kann von einem normalverteilten Datensatz ausgegangen werden (FIELD, 2017).

#### **2.4.2. Identifizieren von Ausreißern**

Die Identifizierung und Eliminierung von Ausreißern sind wichtige Schritte bei der Auswertung von Referenzdaten (FRIEDRICHS et al., 2012). Ausreißer sind Werte, die nicht zur zugrundeliegenden Verteilung gehören. Dazu gehören Extremwerte, die entweder durch das Miteinbeziehen von nicht gesunden bzw. nicht repräsentativen Tieren oder durch präanalytische, analytische oder postanalytische Fehler entstanden sind (FRIEDRICHS et al., 2012). In der Echokardiographie sind dabei vor allem postanalytische Fehler, beispielsweise Messfehler zu nennen. Extreme Ausreißer wirken sich nachteilig auf die Bestimmung von Referenzgrenzen aus, insbesondere wenn sie parametrisch berechnet werden (HORN et al., 2001). Wenn der Gesundheitszustand der Individuen zweifelsfrei feststeht und keine Fehler in der Analyse festgestellt wurden, sollte der Wert beibehalten werden. Ein generelles

Ausschließen von Ausreißern wird nicht empfohlen, da auch Werte im oberen oder unteren Extrembereich in einer gesunden Population vorkommen können (FRIEDRICHS et al., 2012). Die Identifizierung von Ausreißern beginnt mit der Untersuchung des Histogramms. Wie bereits angesprochen, sollten an den Extremen liegende Werte jedoch nicht willkürlich eliminiert werden. Vielmehr sollten geeignete statistische Methoden verwendet werden, um diese Werte als echte Ausreißer zu verifizieren. Als ein gängiges Vorgehen ist dabei die Methode nach Tukey (BEYER, 1981) bekannt. Hier werden nach Ausreißern in beide Richtungen gesucht und diese dabei in „outside“ und „far out“ Werte kategorisiert. Ein „outside“-Wert ist definiert als ein Wert, der kleiner ist als das untere Quartil minus das 1,5-fache des Interquartilsbereichs oder größer als das obere Quartil plus das 1,5-fache des Interquartilsbereichs (die "inneren Zäune"). Ein "far out"-Wert ist definiert als ein Wert, der kleiner ist als das untere Quartil minus das Dreifache des Interquartilsbereichs oder größer als das obere Quartil plus das Dreifache des Interquartilsbereichs (die "äußeren Zäune") (BEYER, 1981). Die detektierten Ausreißer sollten anschließend visuell überprüft und auf analytische Fehler, z. B. Messfehler untersucht werden. Da mit diesen statistischen Methoden möglicherweise nicht alle Ausreißer identifiziert werden können (SOLBERG und LAHTI, 2005), lassen sich Ausreißer-Werte in den Referenzdaten am besten dadurch vermeiden, dass sichergestellt wird, dass alle eingeschlossenen Tiere gesund sind und dass unbeabsichtigte präanalytische und analytische Abweichungen durch Einhaltung der Studienprotokolle vermieden werden (FRIEDRICHS et al., 2012).

#### **2.4.3. Berechnung der Referenzgrenzen**

Konventionell umfassen RI die mittleren 95% der Referenzwerte und werden durch obere und untere Referenzgrenzen definiert (FRIEDRICHS et al., 2012). Die geeignete statistische Methode zur Bestimmung der Referenzgrenzen basiert dabei auf Anzahl und Verteilung der Werte. Nichtparametrische Methoden werden empfohlen, wenn mindestens 120 Werte verfügbar sind. Dabei dienen das 2,5- und 97,5-Quantil als obere bzw. untere Grenze. Wenn mindestens 120 Tiere verfügbar sind, können 90% Konfidenzintervalle (CI) um diese Grenzen bestimmt werden. CI liefern einen Schätzwert für die Unsicherheit der Grenzwerte und sind generell bei großen Stichproben enger gefasst. Wenn die CI das 0,2-fache der Breite des RIs betragen, sollten zusätzliche Proben gesammelt werden (WAYNE, 2008). Wenn weniger als 120 Individuen verfügbar sind, werden andere Methode herangezogen, um den CI zu bestimmen. Hier ist als Beispiel das Bootstrapping-Verfahren zu nennen (WAYNE,

2008). Bei dieser robusten Methode werden die Daten der Stichprobe verwendet, um einen großen Satz neuer „Bootstrap“-Stichproben zu erstellen, indem einfach zufällig zusätzliche Daten aus der ursprünglichen Stichprobe genommen werden (EFRON und TIBSHIRANI, 1994). In jeder neuen Stichprobe, die jeweils den gleichen Umfang wie die ursprüngliche Stichprobe hat, werden somit einige Individuen doppelt oder sogar mehrfach vorkommen, andere nicht. Die erwünschten Grenzwerte werden in jeder dieser Stichproben berechnet. Der Perzentil-Bootstrap wird abgeleitet, indem die 2,5- und die 97,5-Perzentile der Bootstrap-Verteilung als 95%-Konfidenzintervall für die betreffende Statistik verwendet werden. Dieses Perzentil-Intervall wird für die Berechnung der Konfidenzintervalle für die Referenzgrenzen verwendet, wenn die Schätzung nach der robusten Methode erfolgt (EFRON und TIBSHIRANI, 1994). Bei einer Anzahl von weniger als 20 Individuen sollte von dem Erstellen von Referenzwerten abgesehen werden (FRIEDRICHS et al., 2012).

#### **2.4.4. Allometrische Skalierung**

Manche Parameter weisen eine starke Korrelation mit biologischen Faktoren, wie z. B. Körpergewicht des Hundes auf. Hier wäre die einfache Bestimmung von oberen und unteren Referenzgrenzen nicht ausreichend, da die Schwankung des Körpergewichts von <2 kg bis >90 kg durch die Bandbreite an verschiedenen Rassen in dieser Spezies enorm ist. Deshalb erfordern einige Parameter eine Normalisierung auf das Körpergewicht des Hundes. Die Grundannahme ist, dass das Herzvolumen (z.B. EDV) dabei linear mit dem Körpergewicht (KG) zusammenhängt, während Flächen innerhalb des Herzens (z.B. RVEDA) linear mit der Körperoberfläche ( $KG^{2/3}$ ) und lineare Abmessungen des Herzens (z.B. TAPSE) linear mit der Körperlänge ( $KG^{1/3}$ ) zusammenhängen sollen (SISSON und SCHAEFFER, 1991; BAYÓN et al., 1994; CORNELL et al., 2004). Eine große Stichprobe von Hunden mit einer großen Bandbreite an KG ist erforderlich, um die korrekte Beziehung zwischen den Herzdimensionen und einem Exponenten zu ermitteln. Wenn die Voraussetzungen einer linearen Beziehung erfüllt sind, kann folgende allometrische Gleichung verwendet werden, um den richtigen Exponenten für das Körpergewicht zu ermitteln:

$$Y = a \times M^b$$

In dieser Gleichung stellt Y ein Maß für die Herzgröße (Volumen, Fläche oder lineare Dimension) dar, M ist das Körpergewicht und a und b sind Konstanten, wobei a die Proportionalitätskonstante und b den Skalierungsexponenten darstellt (CORNELL et

al., 2004). Um eine symmetrische Verteilung der Parameter zu erhalten, ist es sinnvoll, diese vor der Modellschätzung einer logarithmischen Transformation zu unterziehen:

$$\log(Y) = \log(a) + b \log(M)$$

Die Verwendung der allometrischen Skalierung in der Echokardiographie wurde bereits untersucht, und auch die Anwendung dieser Technik bei Hunden wurde diskutiert (SISSON und SCHAEFFER, 1991; BATTERHAM et al., 1999). Die obenstehende Gleichung wurde bereits wiederholt verwendet, um Referenzwerte für M-Mode-Messungen des linken Ventrikels beim Hund (CORNELL et al., 2004; ESSER et al., 2020), sowie für verschiedene rechtsventrikuläre Parameter wie TAPSE, RVEDA, RVESA oder TVI S' zu generieren (VISSER et al., 2015b; VEZZOSI et al., 2018a; MORITA et al., 2019).

### **3. Pulmonale Hypertonie des Hundes**

#### **3.1. Definition**

Pulmonale Hypertonie oder auch Lungenhochdruck ist allgemein durch einen mittleren Druck der Pulmonalarterie von  $\geq 25$  mmHg (Millimeter-Quecksilbersäule) im ruhenden Zustand, gemessen mittels Rechtsherzkatheter-Untersuchung, definiert (HOEPER et al., 2013).

#### **3.2. Einteilung nach Ätiologie**

Bei der pulmonalen Hypertonie handelt es sich weniger um eine klar abzugrenzende Krankheit, sondern viel mehr um einen Krankheitskomplex, welcher sich aus verschiedenen Komponenten zusammensetzen kann.

##### **3.2.1. Humanmedizin**

In der Humanmedizin erfolgt die Klassifizierung der pulmonalen Hypertonie in fünf Gruppen, die ähnliche pathologische und hämodynamische Merkmale und Therapieansätze aufweisen (SIMONNEAU et al., 2013).

###### **3.2.1.1. Gruppe 1: Pulmonalerterielle Hypertonie (PAH)**

In dieser Gruppe werden folgende Ursachen zusammengefasst: idiopathische PAH, hereditäre PAH, Arzneimittel- und toxininduzierte PAH und andere Ursachen, wie beispielsweise kongenitale systemisch-pulmonale Shunts, HIV-Infektionen, portale Hypertonie, Schistosomiasis oder Kollagenosen. In diese Gruppe implementiert werden außerdem die pulmonale veno-okklusive Erkrankung sowie die pulmonalkapilläre Hämangiomatose und abschließend die persistierende pulmonalarterielle Hypertonie des Neugeborenen.

###### **3.2.1.2. Gruppe 2: PH aufgrund Linksherzerkrankung**

Hierzu gehören die linksventrikuläre systolische und diastolische Dysfunktion, Erkrankungen der Herzklappen, sowie kongenitale oder erworbene Einfluss- oder Ausflusstrakt-Obstruktionen des linken Herzens und angeborene Kardiomyopathien.

###### **3.2.1.3. Gruppe 3: PH aufgrund Lungenerkrankungen / Hypoxie**

Zu dieser Gruppe werden die chronisch obstruktive Lungenerkrankung, interstitielle Lungenerkrankung, weitere restriktiv und obstruktiv gemischte Lungenerkrankungen, Schlafapnoe-Syndrom, alveoläre Hypoventilation, chronische Höhenkrankheit und

anlagebedingte Fehlbildungen gezählt.

#### **3.2.1.4. Gruppe 4: PH aufgrund chronischer Thrombembolien**

In dieser Gruppe befinden sich Patienten mit chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie, die nach akuten Lungenarterienembolien durch bindegewebeartigen Umbau der Emboli entsteht.

#### **3.2.1.5. Gruppe 5: PH mit unklaren oder multifaktoriellen Mechanismen**

Dazu gehören verschiedene hämolytische Erkrankungen, sowie metabolische und systemische Erkrankungen und weitere Krankheiten, wie beispielsweise chronisches Nierenversagen oder fibrosierende Mediastinitis (SIMONNEAU et al., 2013).

### **3.2.2. Tiermedizin**

Für die Tiermedizin kann diese Einteilung nur begrenzt übernommen werden. Auf der einen Seite entsprechen einige der oben genannten Krankheiten denen der Veterinärmedizin. Auf der anderen Seite kommen andere jedoch nur selten oder gar nicht vor bzw. werden nicht dementsprechend diagnostiziert. Und wieder andere Erkrankungen, wie beispielsweise eine parasitäre Ursache für pulmonale Hypertonie, sind in der Humanmedizin nicht beschrieben. So wurde in den neulich publizierten ACVIM Richtlinien zur Diagnose, Klassifizierung, Therapie und Monitoring der pulmonalen Hypertonie bei Hunden (REINERO et al., 2020) eine sinnvolle Anpassung an die humanmedizinische Einteilung vorgenommen, sodass hier nun zwischen insgesamt sechs Gruppen unterschieden wird.

#### **3.2.2.1. Gruppe 1: Pulmonalerterielle Hypertonie (PAH)**

Hier kommt es durch verschiedene Ursachen zu einer relativen Obstruktion des Blutflusses proximal der Lungenkapillaren und dadurch zu einem erhöhten Gefäßwiderstand und infolgedessen zu Lungenhochdruck (BOSSONE et al., 2013). Inhaltlich entspricht diese Gruppe zu großen Teilen der Humanmedizin, hier eingeschlossen werden: idiopathische PAH (ZABKA et al., 2006), hereditäre PAH (KOLM et al., 2004), Arzneimittel- und toxininduzierte PAH (BARMAN und ISALES, 1998) und andere Ursachen wie kongenitale kardiale Shunts (JOHNSON et al., 1999) sowie pulmonale Vaskulitis (TURK et al., 1981) oder Amyloidose (FAUNT et al., 1998). Des Weiteren werden pulmonale veno-okklusive Erkrankung sowie die pulmonalkapilläre Hämangiomatose (REINERO et al., 2019) in diese Gruppe miteingeschlossen.

### **3.2.2.2. Gruppe 2: PH aufgrund Linksherzerkrankung**

Als Folge einer dauerhaften linksatrialen Volumenüberladung bei verschiedenen Linksherzerkrankungen kommt es zu einem erhöhten Lungenkapillären-Verschlussdruck und dadurch sekundär zu einem erhöhten Lungendruck (REINERO et al., 2020). Hier werden besonders für den Hund typische Linksherzerkrankungen wie die Dilatative Kardiomyopathie (PYLE et al., 2004), Myokarditis (JOHNSON et al., 1999), Myxomatose Mitralklappendegeneration (MMVD) (SERRES et al., 2006; VISSER et al., 2016) oder valvuläre Endokarditis (REINERO et al., 2020) zusammengefasst. Auch jegliche Formen von angeborenen oder erworbenen Einfluss- oder Ausflusstrakt-Obstruktionen, wie die Mitralklappendysplasie (KELLUM und STEPIEN, 2007) oder die Mitralklappen- (LEHMKUHL et al., 1994) oder Aortenstenose, werden berücksichtigt (SWANN et al., 2014).

### **3.2.2.3. Gruppe 3: PH aufgrund Lungenerkrankungen / Hypoxie**

Auch hier kann es beispielsweise durch eine Obstruktion unterschiedlicher Genese zu einem erhöhten Widerstand in den Lungengefäßen und demzufolge zu pulmonaler Hypertonie kommen. Da in dieser Gruppe eine Vielzahl von Erkrankungen berücksichtigt werden, sollen hier nur die wichtigsten und klinisch relevantesten aufgeführt werden. In der Klinik häufig zu beobachten sind beispielsweise die chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen, wie der Tracheal- oder Bronchialkollaps (MAZZOTTA et al., 2016; JAFFEY et al., 2019). Des Weiteren müssen interstitielle Lungenerkrankungen (REINERO, 2019b, 2019a) wie Lungenfibrosen (NORRIS et al., 2002; SCHOBER und BAADE, 2006) berücksichtigt werden. Zudem können infektiöse Pneumonien (OKINE et al., 2018) oder diffuse pulmonale Neoplasien (JOHNSON et al., 1999; BERTAZZOLO et al., 2002) dieser Gruppe zugeordnet werden. Auch im Zusammenhang mit dem sog. „Brachycephalic airway obstructive syndrome“ (BOAS) bei brachycephalen Rassen ist die pulmonale Hypertonie beschrieben. Die zugrunde liegende Pathogenese ist bislang noch ungeklärt (REINERO et al., 2020).

### **3.2.2.4. Gruppe 4: PH aufgrund chronischer Thrombembolien**

Zu dieser Gruppe zählen Erkrankungen, welche durch eine chronische Thromben- oder Emboliebildung in den Lungengefäßen zu einer Überperfusion der nicht obstruierten Gefäßabschnitte führen und damit sekundär eine pulmonale Hypertonie verursachen können. Hierzu gehören akute oder chronische pulmonale Embolien, Thrombosen oder Thrombembolien (PRESTON und SULLIVAN, 2016; GOLOB et al., 2017).

### 3.2.2.5. Gruppe 5: PH aufgrund parasitärer Erkrankungen

Diese Gruppe wurde von Reinero et al. für die Tiermedizin definiert, da hier eine chronische Infektion mit *Dirofilaria immitis* (Herzwurm) oder *Angiostrongylus vasorum* (Lungenwurm) zur Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie führen kann. Durch die parasitäre Besiedelung der Lungengefäße kann es zu einer chronischen Endarteritis kommen, welche eine Verminderung des arteriellen Lumens nach sich zieht und somit eine Obstruktion und Embolisation verursacht, was zu einer verminderten Elastizität und Compliance der Gefäße und damit zu pulmonaler Hypertonie führen kann (BORGÉAT et al., 2015a; SERRANO-PARREÑO et al., 2017).

### 3.2.2.6. Gruppe 6: PH mit unklaren oder multifaktoriellen Mechanismen

In diese Gruppe fallen Patienten, welche zwei oder mehr Ursachen aus den Gruppen 1-5 aufweisen, die zur Entstehung der pulmonalen Hypertonie beitragen. Zu dieser Gruppe gehören auch Umfangsvermehrung, die zu einer Kompression der Lungenarterien führen, wie zum Beispiel Neoplasien oder Pilzgranulome (REINERO et al., 2020).

Über diese Einteilung der sechs Gruppen kann auch eine einfachere Unterteilung in postkapilläre und präkapilläre pulmonale Hypertonie vorgenommen werden. Ein erhöhter pulmonalarterieller Druck in Verbindung mit einem erhöhten linksatrialen Druck wird als postkapilläre pulmonale Hypertonie bezeichnet. Diese tritt bei Hunden mit Linksherzerkrankungen (entspricht also Gruppe 2) auf, die einen erhöhten Druck im linken Atrium aufweisen. Die pulmonale Hypertonie entwickelt sich dabei als Folge des erhöhten Druckes im linken Atrium, der wiederum die Druckbelastung des rechten Ventrikels erhöht und damit indirekt die Entwicklung höherer systolischer rechtsventrikulärer Drücke erforderlich macht (REINERO et al.). Präkapilläre PH ist dagegen durch einen erhöhten pulmonalarteriellen Druck ohne einen erhöhten linksatrialen Druck definiert (Gruppe 1 und 3-6) (REINERO et al.).

## 3.3. Prävalenz und Signalement

Die Prävalenz der pulmonaler Hypertonie beim Hund allgemein ist noch nicht bekannt (REINERO et al., 2020). Es wird aber ein vermehrtes Vorkommen bei kleinen Rassen mittleren und älteren Alters beschrieben. Diese Verteilung ist vermutlich auf Rasseprädisposition kleinerer Rassen für MMVD und chronische Lungenerkrankungen zurückzuführen (JOHNSON et al., 1999; PYLE et al., 2004; BACH et al., 2006; KELLIHAN und STEPIEN, 2010). Die Prävalenz von pulmonaler Hypertonie bei Hunden mit MMVD beträgt je nach Literatur Werte von 39 % (BORGARELLI et al.,

2015) bis 14-53% (SERRES et al., 2006; KELLUM und STEPIEN, 2007; GUGLIELMINI et al., 2010). Diese Diskrepanz lässt sich möglicherweise auf unterschiedliche Grenzwerte für pulmonale Hypertonie anhand der Maximalgeschwindigkeit des Jets der Trikuspidalklappeninsuffizienz zurückführen.

### **3.4. Pathophysiologie**

Wie bereits beschrieben, gibt es zahlreiche Ursachen, welche zu pulmonaler Hypertonie führen können. Hier sind besonders drei Mechanismen zu nennen: kardiale Links-Rechts-Shunts, erhöhter Gefäßwiderstand oder aber erhöhter Druck in den Pulmonalvenen (KLODELL, 2005). Pathophysiologisch kommt es zu einem Ungleichgewicht verschiedener Faktoren, welche für die Regulation von Vasodilatation, Vasokonstriktion, Thrombozytenaktivierung oder der Proliferation glatter Muskelzellen zuständig sind (STEPIEN, 2009).

#### **3.4.1. Alveoläre Hypoxie**

Die Lungengefäße reagieren auf alveoläre Hypoxie physiologisch mit Vasokonstriktion. Dieses Prinzip, auch als Euler-Liljestrand-Mechanismus bekannt, ermöglicht das Umleiten des Blutflusses in besser oxygenierte Areale und optimiert somit den Gasaustausch (MARSHALL et al., 1981). Vasokonstriktion als Antwort auf Hypoxie ist einzigartig in den Lungengefäßen vorzufinden. Die Gefäße des Körperkreislaufs reagieren auf Hypoxie in der Regel mit Vasodilatation. Diese unterschiedlichen Reaktionen auf Hypoxie sind auf gegensätzliche Funktionen der Sauerstoffaufnahme- bzw. Abgabe im Lungen- bzw. Körperkreislauf zurückzuführen (SOMMER et al., 2008). Ist dieser Mechanismus in akuten Zuständen der alveolären Hypoxie als physiologisch zu erachten, so führt er bei Zuständen chronischer Hypoxie, wie beispielsweise bei Lungenfibrosen oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, zu einer dauerhaften Vasokonstriktion der Lungengefäße. Dies kann wiederum zu vaskulären Umbauprozessen, sog. Remodeling, und damit zu pulmonaler Hypertonie führen (SOMMER et al., 2008).

#### **3.4.2. Prostazyklin / Thromboxan**

Prostazyklin und Thromboxan A<sub>2</sub> gehören zu der Gruppe der Eicosanoiden, welche auch andere Mediatoren wie Prostaglandine und Leukotriene beinhaltet. Beide werden von den Endothelzellen aus Arachidonsäure gebildet. Prostazyklin induziert unter anderem eine Vasodilatation und hemmt die Thrombozytenaggregation, weshalb ihm eine kardioprotektive Wirkung zugesprochen wird (MITCHELL et al., 2014).

Patienten mit PH weisen zum einen ein reduziertes Vorkommen von Vasodilatoren, unter anderem Prostazyklin, zum anderen ein vermehrtes Vorkommen von Vasokonstriktoren auf (MITCHELL et al., 2014). So konnten in einer Studie aus der Humanmedizin bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie eine verminderte Ausscheidung von Prostazyklinmarkern über den Urin, sowie eine vermehrte Ausscheidung von Thromboxan-A<sub>2</sub>-Markern festgestellt werden (CHRISTMAN et al., 1992b). Dieses Erkenntnis geht einher mit der reduzierten Prostazyklinproduktion in der Lunge bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie (TUDER et al., 1999). In einem Rattenmodell konnte außerdem gezeigt werden, dass die Verabreichung von Prostazyklinsynthasegenen in Form einer Stammzellentherapie vor der Entwicklung einer experimentell induzierten pulmonalen Hypertonie schützen kann (TUDER et al., 1999; ZHOU et al., 2013). Dieser Mechanismus lässt sich wie folgt erklären: Prostazyklin bindet an seinen Oberflächenrezeptor, den sog. IP-Rezeptor. Durch diesen G-Protein-gekoppelten Rezeptor kommt es zur Aktivierung der Adenylatcyclase, die wiederum für die Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) in zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP), ein wertvoller zellulärer Botenstoff, zuständig ist. Dieser Signalstoff vermittelt verminderte Proliferation und eine Relaxation der glatten Muskulatur, sowie eine reduzierte Thrombozytenaktivität durch Regulation des Calciumspiegels (TUDER et al., 1999; LAN et al., 2018).

Thromboxan A<sub>2</sub> hingegen, welches hauptsächlich in Thrombozyten vorkommt, weist gegensätzliche Eigenschaften zu Prostazyklin auf: es wirkt vasokonstriktiv an der glatten Muskulatur der Lungengefäße und führt über einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor zur Thrombozytenaggregation (CHRISTMAN et al., 1992b). Somit scheint ein Ungleichgewicht zwischen der Freisetzung dieser beiden Mediatoren eine wichtige Rolle bei der Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie zu spielen (CHRISTMAN et al., 1992b).

### **3.4.3. Endothelin**

Als Endotheline werden Peptidhormone bezeichnet, welche zum überwiegenden Teil im Endothel von Blutgefäßen synthetisiert werden. Hierbei können drei Endothelin-Varianten unterschieden werden: Endothelin-1 (ET-1), Endothelin-2 und Endothelin-3, wobei ET-1 die stärkste vasokonstriktive Wirkung am Herz-Kreislauf-System aufweist (YANAGISAWA et al., 1988). Dabei wird Endothelin durch das Endothelin-konvertierenden Enzym aus seinem Vorläufer Big-ET-1 gebildet. Anschließend bindet Endothelin an seinen ebenfalls G-Protein-gekoppelten Rezeptor, dessen beiden

Subtypen als ET-A und ET-B Rezeptor zusammengefasst werden (RUBANYI und POLOKOFF, 1994). Kommt es zu einer Aktivierung des ET-A Rezeptors an der glatten Muskulatur, wird Vasokonstriktion, Hypertrophie, Proliferation, Zellmigration und Fibrose induziert. Der ET-B Rezeptor führt zu einer Vasokonstriktion in der glatten Muskulatur, sowie zu einer Prostazyklin-induzierten Vasodilatation am Endothel (RUBANYI und POLOKOFF, 1994; LAN et al., 2018). Bei der pulmonalen Hypertonie kommt es zu einer vermehrten Expression von ET-A und ET-B in der glatten Muskulatur, sowie verminderter Expression von ET-B am Endothel (TABIMA et al., 2012). Diese These unterstützen die Erkenntnisse von UCHIDE et al., hier konnten signifikant höhere ET-1 Plasmaspiegel bei Hunden mit *Dirofilaria immitis* Infektionen festgestellt werden (UCHIDE und SAIDA, 2005). Des Weiteren konnten erhöhte ET-1 Plasmaspiegel in Patienten mit sowohl primärer, als auch sekundärer pulmonaler Hypertonie festgestellt werden (STEWART et al., 1991) sowie eine Korrelation zwischen ET-1 Plasmaspiegeln und Schweregrad der pulmonalen Hypertonie beim Menschen (RUBENS et al., 2001).

#### **3.4.4. Stickstoffmonoxid**

Das farb- und geruchlose Gas Stickstoffmonoxid (NO) gehört zu der Gruppe der Stickoxide. Es wird in Endothelzellen von der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) aus der Aminosäure L-Arginin gebildet (LAN et al., 2018). In der glatten Muskulatur der Lungengefäße bindet es an die Guanylatzyklase, welche wiederum Guanosintriphosphat (GTP) zu zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) umwandelt. Dieser zelluläre Botenstoff induziert Vasodilatation sowie Relaxation der glatten Muskulatur der Lungengefäße (ICHINOSE et al., 2004; LAN et al., 2018). Außerdem hemmt NO die Proliferation glatter Muskelzellen in den Lungengefäßen, die Thrombozytenaggregation und damit die Thromboseneigung (RUBANYI und POLOKOFF, 1994). Katabolisiert wird cGMP durch die Phosphodiesterase 5 (PDE 5), welche eine vermehrte Expression bei experimenteller pulmonaler Hypertonie aufweist (BLACK et al., 2001). Der vermehrte Abbau des cGMP trägt so zu einer verminderten vasodilatierenden Reaktion auf endogenes NO bei (STEPIEN, 2009).

Bei Patienten mit PH wird außerdem eine verminderte Bioverfügbarkeit von NO festgestellt (LAN et al., 2018). Die Folgen sind Vasokonstriktion, vermehrte Proliferation glatter Muskelzellen, sowie Entzündung und Thrombosen. Wurde dies zunächst auf eine verminderte eNOS-Expression zurückgeführt, hat man in neueren Studien doch ähnliche Resultate bei stabiler eNOS-Aktivierung festgestellt (GIAID und

SALEH, 1995; ZHAO et al., 2009). Eine mögliche Erklärung für diesen Widerspruch könnten Reaktive Sauerstoffspezies darstellen, welche zu einer Hemmung der eNOS führen und somit endotheliale Dysfunktion, Vasokonstriktion und Remodeling bedingen (ALP und CHANNON, 2004; LAN et al., 2018).

### 3.4.5. Weitere Faktoren

Neben diesen genannten Faktoren, die sicherlich eine tragende Rolle bei der Pathophysiologie pulmonaler Hypertonie spielen, sollen im Folgenden noch weitere Elemente erläutert werden, welche ebenfalls einen Effekt bei der Entstehung pulmonaler Hypertonie haben können.

Zum einen ist hier der Neurotransmitter Serotonin zu nennen, der von Thrombozyten transportiert wird und unter anderem eine Rolle in der Hämostase spielt. Kommt es zur Thrombozytenaggregation, wird Serotonin freigesetzt und induziert eine Vasokonstriktion (AC und JE, 2006). Außerdem kann Serotonin als Wachstumsfaktor fungieren und eine Hypertrophie der glatten Muskulatur und Umbauprozesse in den Lungengefäßen hervorrufen (EDDAHIBI et al., 2001).

Des Weiteren scheint das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) eine Rolle zu spielen (MARON und LEOPOLD, 2014). So wird dieses bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie aktiviert und induziert kardiopulmonale Umbauprozesse, welche zum Fortschreiten der Erkrankung beisteuern können. So lösen Angiotensin II und insbesondere Aldosteron vermehrte Proliferation und vaskuläre Hypertrophie sowie kardiovaskuläre Fibrose aus (MARON und LEOPOLD, 2014).

### 3.5. Auswirkung auf den rechten Ventrikel

Als Reaktion auf die beschriebenen pathophysiologischen Vorgänge kommt es im rechten Ventrikel zu zahlreichen reaktiven Umbauprozessen, dem sog. Remodeling. Die Beziehung zwischen der Wandspannung, der Wanddicke und dem auf sie einwirkenden Druck lässt sich durch das Laplace-Gesetz ausdrücken:

$$K = \frac{P \times r}{d}$$

Wobei K der Wandspannung entspricht, P dem transmuralen Druck, r dem Gefäßwiderstand und d der Wanddicke (BOGAARD et al., 2009). Dieser Zusammenhang ist sehr wichtig für das Verständnis vieler physiologischer und pathophysiologischer Vorgänge am Herzen. Das Laplace-Gesetz besagt zum Beispiel,

dass eine erhöhte Wandspannung, die durch erhöhten transmuralen Druck erzeugt wurde, wieder gesenkt werden kann, indem das Myokard hypertrophiert (BOGAARD et al., 2009).

### **3.5.1. Adaptive Hypertrophie**

Die dünnere Wand des rechten Ventrikels und seine besondere Form erlauben eine schnelle Adaption an Änderungen in Vor- oder Nachlast (BOGAARD et al., 2009). Da eine Erhöhung der Wandspannung nicht nur den myokardialen Sauerstoffbedarf erhöht, sondern auch die myokardiale Perfusion beeinträchtigt, ist eine wichtige Anpassung des rechten Ventrikels auf den hohen Druck der PH eine Vergrößerung der Wanddicke durch Anhäufung von Muskelmasse (Hypertrophie) und die Annahme einer runderen Form (BOGAARD et al., 2009). Die Zunahme der ventrikulären Masse, die durch einen Anstieg der Nachlast induziert wird, ist in erster Linie das Ergebnis einer Proteinsynthese und einer Vergrößerung der Zellen durch Hinzufügen von Sarkomeren (BOGAARD et al., 2009). Ein Anstieg der Nachlast wird durch bestimmte Eiweißmoleküle, sog. Integrine, und durch die Dehnung aktivierter Ionenkanäle in Kardiomyozyten wahrgenommen. Integrine sind Moleküle, die sowohl an die extrazelluläre Matrix als auch an das Zytoskelett gebunden sind, wodurch sie mechanischen Stress in intrazelluläre chemische Signale umwandeln können, die an der Synthese von kontraktilen Proteinen beteiligt sind (ROSS et al., 1998; KATSUMI et al., 2004). Die Proteinsynthese in den Kardiomyozyten wird daraufhin durch neurohormonelle Einflüsse verstärkt, z.B. durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (BOGAARD et al., 2009).

### **3.5.2. Dilatation und verminderte Kontraktilität**

Der rechte Ventrikel ist nicht in der Lage, einer lang anhaltenden Drucküberbelastung standzuhalten (BOGAARD et al., 2009). Aufgrund funktioneller oder struktureller Veränderungen der Kardiomyozyten nimmt die Kontraktionskraft des Herzens ab und der RV dilatiert. Da die erhöhte Wandspannung, die aus der rechtsventrikulären Dilatation resultiert, den myokardialen Sauerstoffbedarf erhöht und gleichzeitig die Perfusion des RV verringert, entsteht ein Teufelskreis aus weiter verminderter Kontraktilität und Dilatation (BOGAARD et al., 2009). Verschiedene Faktoren, wie eine gestörte neurohormonelle Signalübertragung, die unkontrollierte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies sowie überschießende Entzündungsreaktionen können die Entwicklung einer Rechtsherzinsuffizienz bei PH beschleunigen. Die Mechanismen, die

dem Übergang von Hypertrophie zur Dilatation zugrunde liegen, sind noch nicht final definiert (BOGAARD et al., 2009). Möglicherweise sind die myokardialen regulatorischen Proteine Troponin, Tropomyosin und Tropomodulin ebenfalls an der Pathophysiologie beteiligt (ADAMCOVÁ et al., 2006). Der Abbau von Troponin-Untereinheiten spielt wahrscheinlich eine funktionelle Rolle bei der ischämischen Kardiomyopathie (BOGAARD et al., 2009). Die Phosphorylierung von Troponin T durch die Proteinkinase C hemmt die Bindung von Troponin T an Tropomyosin, was zur Hemmung der kontraktile Leistung beitragen kann (BOGAARD et al., 2009).

### **3.6. Klinische Präsentation**

Da PH beim Hund als primäre Erkrankung oder aber in den meisten Fällen als sekundäre Begleit- bzw. Folgeerkrankung auftritt, können Signalement, Anamnese und klinische Befunde und Symptome die zugrunde liegende Erkrankung widerspiegeln (REINERO et al., 2020).

#### **3.6.1. Symptome**

Johnson et al. untersuchten 53 Hunde mit pulmonaler Hypertonie auf klinische Charakteristika (JOHNSON et al., 1999). Während ein Teil der Hunde mit PH sich asymptomatisch (13 %) präsentierten, konnten Johnson et al. häufig eine oder mehrere der folgenden Symptome beobachten:

Bei rund 30 % der Hunde wurde Husten beschrieben, wobei dies vermutlich durch eine zugrundeliegende respiratorische Erkrankung bedingt ist. Circa 45 % der Hunde präsentierten sich mit Leistungsinsuffizienz und 28 % bzw. 23 % mit Dyspnoe bzw. Synkopen (JOHNSON et al., 1999).

#### **3.6.2. Befunde der Allgemeinuntersuchung**

Johnson et al. konnten bei 83 % der Hunde ein Herzgeräusch feststellen (JOHNSON et al., 1999), wovon der Großteil (59 %) als systolisches Herzgeräusch auf Höhe der Mitralklappe identifiziert wurde, gefolgt von einem systolisches Herzgeräusch auf Höhe der Trikuspidal- (30 %), Aorten- (5 %) und Pulmonalklappe (5 %). Gelegentlich kann auch ein diastolisches Herzgeräusch als Folge einer Pulmonalklappeninsuffizienz bei Hunden mit hochgradiger PH festgestellt werden (GALIE et al., 2008).

Weitere mögliche klinische Befunde waren Aszites (26 %) als Folge von Rechtsherzversagen, sowie ein abnormer Befund bei der Auskultation der Lunge (23 %) (JOHNSON et al., 1999). Pathologische Befunde der Auskultation können pfeifende

Atemgeräusche oder auch Crackeln sein. Letzteres kann ein Hinweis auf eine interstitielle Lungenerkrankung, insbesondere Lungenfibrose (REINERO et al., 2020), oder auf eine hochgradige Bronchomalazie bzw. ein Lungenödem sein (ADAMAMA-MORAITOU et al., 2012; CLERCX et al., 2018; REINERO, 2019b). Zyanosen konnten bei 15 % (JOHNSON et al., 1999) der Hunde festgestellt werden, bedingt entweder sekundär durch eine fortgeschrittene Lungenerkrankung oder durch eine angeborene Herzerkrankung, die zu einem Rechts-Links-Shunt geführt hat (REINERO et al., 2020). Seltener konnte außerdem eine Jugularvenenstauung (9 %) festgestellt werden, welche auf einen erhöhten Druck im rechten Vorhof hinweist (JOHNSON et al., 1999).

### **3.7. Diagnose**

Die Ziele der diagnostischen Mittel bei pulmonaler Hypertonie bestehen darin, die zugrunde liegende Ätiologie zu identifizieren, den Grad der PH zu quantifizieren, Anzeichen für hämodynamische Beeinträchtigungen zu bewerten und die Prognose des Patienten zu unterstützen (KELLIHAN und STEPIEN, 2010). Die Rechtsherzkatheteruntersuchung ist zwar die genaueste Methode zur Diagnose der PH, steht aber für den klinischen Routineeinsatz oft nicht zur Verfügung. Ergänzende Untersuchungen, einschließlich Thorax-Röntgen, Elektrokardiographie und Messung von Biomarkern, können den Nachweis einer PH unterstützen und Aufschluss über begleitende oder ursächliche Erkrankungen bei einem einzelnen Patienten geben. Echokardiographische Untersuchungen liefern bei den meisten klinischen Patienten die Diagnose (KELLIHAN und STEPIEN, 2010).

#### **3.7.1. Rechtsherzkatheteruntersuchung**

Der Goldstandard in der Humanmedizin für die Diagnose der pulmonalen Hypertonie ist die Untersuchung mittels Rechtsherzkatheter (CHEMLA et al., 2002). Mithilfe dieser Methode kann der Schweregrad der Erkrankung sowie die Folgen hinsichtlich der Funktion des rechten Ventrikels und der Umfang der Vasodilatation festgestellt werden. In der Humanmedizin ist dies außerdem der bestimmende Faktor bezüglich der Prognose des Patienten (CHEMLA et al., 2002).

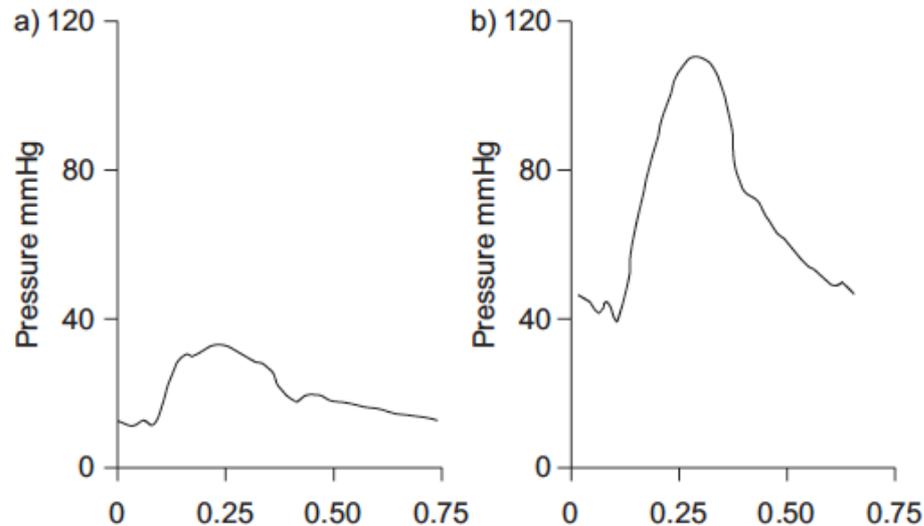
Auch in der Tiermedizin gilt die Untersuchung mittels Rechtsherzkatheter als Goldstandard für die Diagnose der pulmonalen Hypertonie (STEPIEN, 2009), auch wenn es sich hierbei um ein invasives und technisch aufwendiges Verfahren handelt und somit in der Veterinärmedizin nicht routinemäßig zur Verfügung steht (STEPIEN, 2009). Mit Hilfe der Katheteruntersuchung können verschiedene Parameter bestimmt

werden wie beispielsweise der Druck in der Pulmonalarterie während der Systole (sPAP), welcher beim gesunden Hund einen Wert von 30 mmHg nicht übersteigen sollte (STEPIEN, 2009; AKABANE et al., 2019). Außerdem kann der mittlere Druck in der Pulmonalarterie (mPAP) genauso wie der Druck in der Diastole bestimmt werden. Letzterer sollte einen Wert von 19 mmHg nicht überschreiten (Abbildung 4) (O'CALLAGHAN und MCNEIL, 2008; STEPIEN, 2009). Zur Unterscheidung von prä- und postkapillärer pulmonaler Hypertonie kann außerdem zusätzlich der pulmonalkapilläre Wedge-Druck, oder auch Lungenkapillarenverschlussdruck (PCWP, pulmonary capillary wedge pressure), hinzugezogen werden (REINERO et al., 2020). Dieser lässt Rückschlüsse auf die Füllungsdrücke im Lungenkreislauf und somit im linken Atrium ziehen und gilt in der Humanmedizin bei Werten über 15 mmHg als erhöht (AL-OMARY et al., 2020). Ein erhöhter Druck in der Pulmonalarterie in Kombination mit einem erhöhten PCWP wird also als postkapilläre pulmonale Hypertonie bezeichnet (JARDIN et al., 1997; REINERO et al., 2020).

Aus dem PCWP ergibt sich auch der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) (CHEMLA et al., 2015):

$$PVR = \frac{mPAP - PCWP}{\text{Herzzeitvolumen (CO)}} \times 80$$

So wird präkapilläre pulmonale Hypertonie als erhöhter Druck in der Pulmonalarterie in Kombination mit einem erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstand in Abwesenheit eines erhöhten Füllungsdruckes im linken Atrium definiert (REINERO et al., 2020).



**Abbildung 4: Der pulmonalarterielle Druck bei a) gesunden Individuen und b) pulmonaler Hypertonie (SAOUTI et al., 2010)**

### 3.7.2. Echokardiographie

Die Echokardiographie stellt die nichtinvasive Standardmethode zur Diagnose der pulmonalen Hypertonie dar (KELLIHAN und STEPIEN, 2010).

So gibt es verschiedene echokardiographische Parameter, welche Hinweise auf eine pulmonale Hypertonie geben können: neben Merkmalen im zweidimensionalen Bild stellt die Dopplermessung einer möglichen Trikuspidal- bzw. Pulmonalklappeninsuffizienz den wohl wichtigsten Anhaltspunkt für das Vorhandensein einer pulmonalen Hypertonie dar. Weitere Verfahren wie beispielsweise die Untersuchung mittels Gewebedoppler liefern dabei ergänzende Hinweise (KELLIHAN und STEPIEN, 2010).

Es sollte jedoch stets bedacht werden, dass es sich bei allen Parametern der Echokardiographie hinsichtlich der pulmonalen Hypertonie lediglich um Hinweise bzw. Schätzungen handelt, da eine endgültige Diagnose stets die Untersuchung mittels Rechtsherzkatheter erfordert (REINERO et al., 2020).

#### 3.7.2.1. Zweidimensionale Befunde

Bereits in der Standarduntersuchung der Echokardiographie sind bestimmte Befunde hinweisend auf das mögliche Vorhandensein einer pulmonalen Hypertonie. So kommt es zum Beispiel zu einer Abflachung des interventrikulären Septums, besonders in der

Systole, wenn der rechtsventrikuläre Druck den Druck im linken Ventrikel übersteigt (KELLIHAN und STEPIEN, 2010; REINERO et al.). Bei präkapillärer PH kann es außerdem zu einer Volumenunterladung bzw. einer Abnahme der linksventrikulären Dimensionen kommen. Ein weiterer möglicher Befund ist ein vergrößerter Durchmesser der Pulmonalarterie. Bei Hunden mit mittel- bis hochgradiger PH kann eine Erweiterung der Pulmonalarterie festgestellt werden (KELLUM und STEPIEN, 2007; SERRES et al., 2007; KELLIHAN und STEPIEN, 2010; VISSER et al., 2016). Dabei kann der Durchmesser des Hauptstammes der Pulmonalarterie ins Verhältnis zum Durchmesser der Aorta in der rechtsparasternalen Kurzachse gesetzt werden (PA:Ao) und so eine abnormale Größe der Pulmonalarterie festgestellt werden. Ein PA:Ao-Verhältnis über 0.98 wiesen dabei auf eine Erweiterung der Pulmonalarterie hin (SERRES et al., 2007). Eine Dilatation des rechten Atriums (GENTILE-SOLOMON und ABBOTT, 2016; VEZZOSI et al., 2018b) und der kaudalen Hohlvene (GENTILE-SOLOMON und ABBOTT, 2016) können ebenfalls hinweisend auf das Vorhandensein einer PH sein.

### 3.7.2.2. Trikuspidalklappeninsuffizienz

In der Systole entspricht der Druck in der Pulmonalarterie dem des rechten Ventrikels (KELLIHAN und STEPIEN, 2010). Dies kann jedoch nur angenommen werden, wenn keine rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion wie beispielsweise eine Pulmonalklappenstenose vorhanden ist. So wird die quantitative Schätzung einer Trikuspidalklappeninsuffizienz mittels CW-Doppler herangezogen, um den transvalvulären Druckgradienten zwischen rechtem Atrium und rechtem Ventrikel zu ermitteln (TRPG, tricuspid regurgitation pressure gradient). Die maximale Flussgeschwindigkeit des Jets der Insuffizienz in m/s (Meter pro Sekunde) wird durch die vereinfachte Bernoulli-Gleichung wie folgt in den Druckgradienten umgewandelt (FLEMING und ETTINGER, 2006; HSU und SANDFORD, 2007):

$$\text{Druckgradient (mmHg)} = \text{Flussgeschwindigkeit} \left( \frac{\text{m}}{\text{s}} \right)^2 \times 4$$

Anhand der maximalen Flussgeschwindigkeit bzw. des Druckgradienten erfolgt außerdem die Einteilung in Schweregrade (JOHNSON et al., 1999; SCHOBER und BAADE, 2006; KELLUM und STEPIEN, 2007). Bei einem TRPG zwischen 36-50 mmHg wird die PH als geringgradig eingestuft, bei einem TRPG zwischen 51-75 mmHg als mittelgradig und bei einem TRPG-Wert > 75 mmHg als hochgradig (BORGARELLI et al., 2015; VISSER et al., 2016; VEZZOSI et al., 2018a).

In der Humanmedizin gibt es widersprüchliche Erkenntnisse bezüglich der Genauigkeit von Schätzungen mittels Doppler-Messungen im Vergleich zur Rechtsherzkatheterisierung: Weisen manche Studien eine gute Übereinstimmung (YOCK und POPP, 1984; GREINER et al., 2014) der beiden Methoden auf, zeigen andere Studien eher eine ungenaue Schätzung des pulmonalarteriellen Drucks mittels Doppler-Untersuchung, wobei die Druckwerte teilweise unterschätzt (FISHER et al., 2009) bzw. überschätzt (AHMED et al., 2016) wurden im Vergleich zur Rechtsherzkatheterisierung. Es konnten außerdem Schwächen der Bestimmung des pulmonalarteriellen Drucks mittels Doppler-Untersuchung der Trikuspidalklappeninsuffizienz bei bestehender Rechtsherzerkrankung festgestellt werden (FINKELHOR et al., 2015).

In der Humanmedizin wird eine Schätzung des rechtsatrialen Druckes außerdem zu dem ermittelten Druckgradienten addiert, um den systolischen Druck der Pulmonalarterie zu komplementieren. Da in der Tiermedizin jedoch keine validierten Methoden zur Ermittlung des rechtsatrialen Druckes gegeben sind, kommt es hier eher zu willkürlichen oder fehlerhaften Schätzungen (SOYDAN et al., 2015; RHINEHART et al., 2017) als zu verlässlichen Ergebnissen. Deshalb empfehlen die aktuellen Richtlinien der Konsenserklärung des American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) (REINERO et al., 2020) unter Vernachlässigung des rechtsatrialen Drucks, lediglich den Druckgradienten zwischen rechten Atrium und rechten Ventrikel, wie oben beschrieben, heran zuziehen. Kliniker sollten sich jedoch stets bewusst sein, dass der tatsächliche Druck der Pulmonalarterie bei hochgradig erhöhtem rechtsatrialen Druck unterschätzt werden kann (REINERO et al., 2020).

Eine weitere Schwierigkeit kann die korrekte Messung des CW-Doppler Signals der Trikuspidalklappeninsuffizienz darstellen. Dieses kann aufgrund verschiedener Ursachen wie Polypnoe bzw. Dyspnoe des Patienten oder unzureichend paralleler Ausrichtung des Dopplersignals nach der Flussrichtung des Jets gestört sein bzw. unter Umständen unterschätzt werden (KELLIHAN und STEPIEN, 2010). Des Weiteren muss beachtet werden, dass die transvalvuläre Flussgeschwindigkeit und damit der Druckgradient von der systolischen Funktion des Ventrikels abhängig ist (STEPIEN, 2009). Kommt es also im Laufe der Erkrankung zu einer Reduktion der systolischen Funktion des rechten Ventrikels, so nimmt auch die Flussgeschwindigkeit der Trikuspidalklappeninsuffizienz ab, da das Myokard des rechten Ventrikels keinen hohen Druck mehr erzeugen kann (STEPIEN, 2009; KELLIHAN und STEPIEN, 2010).

Damit kann es zu einer Maskierung bzw. Unterschätzung des eigentlichen Schweregrads der pulmonalen Hypertonie kommen.

Die Messung der Trikuspidalklappeninsuffizienz mittels CW-Doppler ist sicherlich eine geeignete nichtinvasive Methode zur Feststellung der pulmonalen Hypertonie. Dennoch sollten die Grenzen und Unsicherheiten dieser Methode bei der Diagnosestellung und Einschätzung des Schweregrads stets bedacht werden. Nicht bei allen Patienten mit Verdacht auf pulmonale Hypertonie ist außerdem eine Trikuspidalklappeninsuffizienz vorhanden. Hier muss auf andere Parameter zurückgegriffen werden.

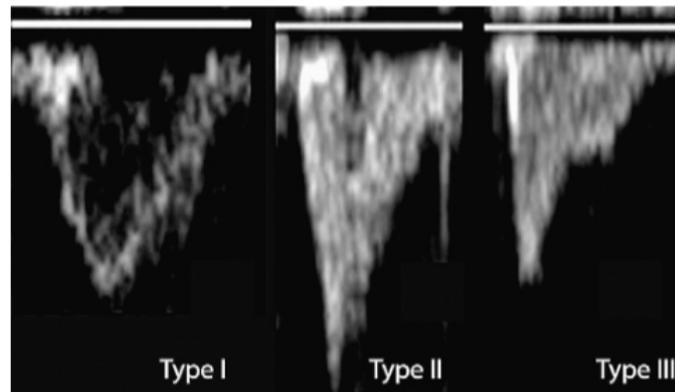
### **3.7.2.3. Pulmonalklappeninsuffizienz**

Mittels der CW-Doppler Messung einer möglichen Pulmonalklappeninsuffizienz können ebenfalls Rückschlüsse auf die Druckverhältnisse in der Lunge geschlossen werden. Eine Pulmonalklappeninsuffizienz tritt während der Diastole auf und erlaubt eine Schätzung des Druckgradienten zwischen Pulmonalarterie und rechtem Ventrikel (KELLIHAN und STEPIEN, 2010). Wie auch bei der Trikuspidalklappeninsuffizienz, wird hier die vereinfachte Bernoulli-Gleichung herangezogen, um die Flussgeschwindigkeit der Insuffizienz in m/s in den Druckgradienten in mmHg umzuwandeln (KELLIHAN und STEPIEN, 2010). Eine Flussgeschwindigkeit über 2,2 m/s bzw. ein Druckgradient über 19 mmHg ist hier als erhöht und damit als hinweisend auf eine pulmonale Hypertonie anzusehen (JOHNSON et al., 1999; SCHOBER und BAADE, 2006; KELLUM und STEPIEN, 2007). Auch hier handelt es sich jedoch lediglich um eine Schätzung.

### **3.7.2.4. Flussprofil der Pulmonalarterie**

Eine weitere Möglichkeit zur Abschätzung des Schweregrads der pulmonalen Hypertonie besteht in der Untersuchung des Flussprofils der Pulmonalarterie in der Systole (UEHARA, 1993; JOHNSON et al., 1999; KELLUM und STEPIEN, 2007; KELLIHAN und STEPIEN, 2010; REINERO et al., 2020). Gemessen wird dieses mittels PW-Doppler, direkt unterhalb der Pulmonalklappe. Daraus können sich drei verschiedene Typen von Flussprofilen ergeben: Physiologisch stellt sich ein symmetrisches kuppelförmiges Flussprofil mit einem mittelsystolischen Peak dar (Typ I) (UEHARA, 1993). Mit erhöhtem Druck in der Lunge, und in Folge dessen in der Pulmonalarterie, kommt es zu einer schnelleren Accelerationszeit (Beschleunigungszeit) bis zum Erreichen der Maximalgeschwindigkeit (JOHNSON, 1999). Die Dezelerationszeit ist normal oder verzögert bei milder oder moderater

pulmonaler Hypertonie (Typ II) oder weist einen mittsystolischen Nodge bei stark erhöhtem Druck in der Pulmonalarterie auf (Typ III) (Abbildung 5) (JOHNSON, 1999; KELLIHAN und STEPIEN, 2010). Das Flussprofil der Pulmonalarterie kann als unterstützend hinzugezogen werden, sollte jedoch nicht als alleiniges Merkmal zur Diagnosestellung der pulmonalen Hypertonie verwendet werden.



**Abbildung 5: Die Flussprofil der Pulmonalarterie. Typ 1: physiologisches Flussprofil, kuppelförmig mit dem Spitzenwert in der Mitte der Systole mit symmetrischer Beschleunigungs- und Verzögerungsphase. Typ 2: Der Spitzenwert der Flussgeschwindigkeit tritt früh in der Systole mit einer schnellen Beschleunigungsphase und einer langsameren Verzögerungsphase auf. Typ 3: In der Verzögerungsphase tritt eine Kerbe („Nodge“) auf, die durch eine Umkehr des Flusses in der Pulmonalarterie verursacht wird (KELLIHAN und STEPIEN, 2010)**

### 3.7.2.5. Volumenbelastung des RV

Im rechten Ventrikel kann es im Laufe der pulmonalen Hypertonie zu einer Dilatation und Volumenüberladung kommen (GENTILE-SOLOMON und ABBOTT, 2016; VEZZOSI et al., 2018a). Dies kann unter anderem durch eine Zunahme der rechtsventrikulären end-diastolischen Fläche (RVEDA) quantifiziert werden. So haben Vezzosi et al. gezeigt, dass die RVEDA normalisiert auf das Körpergewicht des Hundes, bei Tieren mit mittel- und hochgradiger PH signifikant größer ist, als bei Hunden mit geringgradiger PH und der gesunden Kontrollgruppe (VEZZOSI et al., 2018a). In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass Hunde mit präkapillärer PH im Vergleich zu gesunden Hunden signifikant größere RVEDA-Werte aufwiesen (MORITA et al., 2019).

### 3.7.2.6. Systolische Funktion des RV

Auch eine systolische Dysfunktion des RV kann bei Hunden mit PH häufig beobachtet werden. Diese manifestiert sich unter anderem in einer vergrößerten end-systolischen Fläche (RVESA) (MORITA et al., 2019), da die Pumpleistung des RV nachlässt. Über die Beeinträchtigung der FAC bei Hunden mit PH gibt es hingegen widersprüchliche Erkenntnisse: Während in einer Studie keine Unterschiede in FAC-Werten zwischen Hunden mit PH und gesunden Hunden gefunden werden konnten (VEZZOSI et al., 2018a), ergab eine andere Studie signifikant schlechtere FAC-Werte bei Hunden mit präkapillärer PH im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe (MORITA et al., 2019).

In Bezug auf die Beeinträchtigung der TVI S' als weiterer Parameter der systolischen Funktion, existieren bei Hunden mit PH unterschiedliche Erkenntnisse: Konnten Serres et al. (SERRES et al., 2007) signifikant reduzierte S'-Werte bei Hunden mit prä- und postkapillärer Hypertonie feststellen, ergaben die Studie von Baron Toaldo et al. (BARON TOALDO et al., 2016) keine veränderten S'-Werte bei Hunden mit postkapillärer PH. Morita et al. konnten bei einer Anzahl von 25 Hunden mit präkapillärer PH keine Unterschiede des S'-wertes im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen (MORITA et al., 2019).

Eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz dieser Ergebnisse könnte die Winkelabhängigkeit dieses Parameters sowie die ausschließlich regionale Analyse, welche leichten Schwankungen bei verschiedenen Untersuchern unterlegen sein kann, darstellen (MORITA et al., 2019).

Die Untersuchung von TAPSE bei Hunden mit PH führte ebenfalls zu unterschiedlichen Ergebnissen. Konnten Vezzosi et al. keine Unterschiede zwischen der gesunden Kontrollgruppe und Hunden mit PH feststellen (VEZZOSI et al., 2018a), ergab eine andere Studie signifikante Unterschiede der normalisierten TAPSE-Werte zwischen Hunden mit präkapillärer PH und gesunden Hunden (MORITA et al., 2019). Visser et al. fanden zudem heraus, dass reduzierte TAPSE-Werte bei Hunden mit präkapillärer PH signifikant häufiger vorkamen, als bei Hunden mit postkapillärer PH (VISSER et al., 2020).

Die Beurteilung der systolischen Funktion des rechten Ventrikels bei Hunden mit pulmonaler Hypertonie über Speckle-Tracking wurde bereits vereinzelt durchgeführt. Bei Hunden mit präkapillärer PH wurden dabei schlechtere Werte sowohl für den Strain der freien Wand des RV, als auch des globalen RV festgestellt (MORITA et al., 2019).

Betrachtet man nur den transversalen Strain des RV, konnte ebenfalls eine Verschlechterung der Werte mit steigendem Grad der pulmonalen Hypertonie gezeigt werden (CAIVANO et al., 2020).

#### **3.7.2.7. Unterscheidung zwischen prä- und postkapillärer PH**

Anhand echokardiographischer Merkmale kann außerdem unterschieden werden, ob es sich um prä- oder postkapilläre PH handelt. Liegt eine Linksherzerkrankung wie die MMVD vor und ist es gleichzeitig bereits zu einer eindeutigen Vergrößerung des linken Atriums gekommen, ist das hinweisend auf eine postkapilläre PH (REINERO et al.). Bestehen keine Anzeichen auf eine Linksherzerkrankung und ist das linke Atrium normal dimensioniert, spricht es für eine präkapilläre PH (REINERO et al.). Auch hier werden nicht die direkten Druckverhältnisse gemessen und es handelt sich lediglich um Schätzungen. Außerdem bestehen auch Mischformen (Gruppe 6), bei denen verschiedene Faktoren zur Entstehung der PH beitragen und keine strikte Unterteilung in prä- und postkapillär vorgenommen werden kann.

#### **3.7.3. Röntgen**

Wenngleich in der Humanmedizin bei 90 % der Patienten mit idiopathischer PH der röntgenologische Befund Auffälligkeiten aufweist (GALIÈ et al., 2004), ist das Thorax-Röntgen sicherlich nicht als alleiniges Diagnostikum für die pulmonale Hypertonie beim Hund geeignet (KELLIHAN und STEPIEN, 2010). Dennoch können röntgenologische Befunde unterstützend auf das Vorhandensein einer PH hinweisen. Hierzu zählen Vergrößerung der Pulmonalarterie, pulmonale Infiltrate oder eine Rechtsherzvergrößerung. Dennoch können sich auch in Fällen hochgradiger pulmonaler Hypertonie die röntgenologischen Veränderungen lediglich minimal darstellen (KELLIHAN und STEPIEN, 2010) oder gänzlich fehlen (GALIÈ et al., 2004).

#### **3.7.4. Elektrokardiographie**

Die elektrokardiographische (EKG) Untersuchung weist oftmals keine Auffälligkeiten auf (KELLIHAN und STEPIEN, 2010). Gelegentlich können Hinweise auf eine Rechtsherzvergrößerung, wie beispielsweise eine Rechtsachsenabweichung, dargestellt werden. In der Humanmedizin ist diese bei 79 % der Patienten darstellbar (RICH et al., 1987). Es können auch EKG Veränderungen aufgrund der zugrundeliegenden Herzerkrankung auftreten, wie zum Beispiel supraventrikuläre Extrasystolen bei Hunden mit fortgeschrittener MMVD und linksatrialer Dilatation (KELLIHAN und STEPIEN, 2010). Dennoch ist die EKG-Untersuchung weder in der Tier- noch der

Humanmedizin ein geeignetes Mittel zur Diagnostik der pulmonalen Hypertonie. Humanmedizinische Studien weisen lediglich eine Spezifität von 70 % und eine Sensitivität von 55 % auf (AHEARN et al., 2002).

### 3.7.5. Biomarker

Biomarker kommen sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin mittlerweile häufig zum Einsatz. Sie dienen zu diagnostischen Zwecken, aber auch zur Risikobewertung oder als prognostische Faktoren. Im Zusammenhang mit pulmonaler Hypertonie des Hundes wurden verschiedene Biomarker untersucht:

Zum einen ist hier das NT-proBNP (Brain natriuretic peptide) zu nennen (VAN KIMMENADE und JANUZZI, 2009). Dieses Prohormon kann in sein inaktives N-terminales (NT) Ende und die biologisch aktive Form, das proBNP unterteilt werden. Gebildet wird es hauptsächlich von den Kardiomyozyten des Ventrikels und bei vermehrter Dehnung des Myokards, z. B. durch Volumenüberladung sezerniert. Es dient hauptsächlich der Differenzierung zwischen kardialer und respiratorischer Ursache bei respiratorischen Symptomen (JANUZZI et al., 2005; OYAMA et al., 2009; VAN KIMMENADE und JANUZZI, 2009; KELLIHAN et al., 2011). Es konnten jedoch auch erhöhte NT-proBNP Werte bei Hunden mit postkapillärer PH aufgrund einer fortgeschrittenen MMVD festgestellt werden (ATKINSON et al., 2009). Eine weitere Studie konnte außerdem zeigen, dass Hunde mit präkapillärer pulmonaler Hypertonie ebenfalls erhöhte NT-proBNP-Werte im Vergleich zu Hunden mit respiratorischen Erkrankungen ohne pulmonale Hypertonie aufweisen (KELLIHAN et al., 2011).

Es wurden auch zwei weitere Biomarker in diesem Zusammenhang untersucht: Das NT-proANP und cTnI. Das atriale natriuretische Peptid (ANP) wird von den Kardiomyozyten des Vorhofs gebildet und ebenfalls bei vermehrter Dehnung durch Volumenbelastung ausgeschüttet. Das kardiale Troponin C (cTnI) spielt eine wichtige Rolle für die Muskelkontraktion des Myokards und wird vor allem durch den Untergang von Kardiomyozyten freigesetzt. Wird es in der Humanmedizin hauptsächlich bei der Diagnose von Herzinfarkten (WETTERSTEN und MAISEL, 2015) herangezogen, kommt cTnI in der Tiermedizin unter anderem bei der Diagnose bzw. Früherkennung der Dilatativen Kardiomyopathie (DCM) (WESS et al., 2010b) und anderen Kardiopathien zum Einsatz (FONFARA et al., 2010). Im Gegensatz zu NT-proBNP konnten bei den beiden anderen Biomarkern NT-proANP und cTnI keine erhöhten Plasmaspiegel bei Hunden mit präkapillärer PH festgestellt werden (KELLIHAN et al.,

2011). Bei der Diagnose der pulmonalen Hypertonie spielen sie sicherlich nur eine untergeordnete Rolle, können aber unterstützend hinzugezogen werden.

### **3.8. Therapie**

Die Konsenserklärung (REINERO et al., 2020) beschreibt drei mögliche Therapieansätze zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie beim Hund. Neben der Risikominimierung von möglichen Komplikationen gilt es die auslösende Grunderkrankung zu behandeln, sowie gezielt die pulmonale Hypertonie direkt zu therapieren.

Ziel der Behandlung ist es, klinische Symptome zu verbessern sowie die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der Patienten zu steigern und die Lebenserwartung zu verlängern (KELLIHAN und STEPIEN, 2010). Außerdem soll der Druck der Pulmonalarterie gesenkt werden, um somit die Belastung des rechten Ventrikels zu reduzieren (KELLIHAN und STEPIEN, 2010).

#### **3.8.1. Allgemeine Maßnahmen**

Zum einen sollte das Auftreten von Komplikationen oder Faktoren, die eine Progression der Erkrankung begünstigen könnten, minimiert werden. Hierzu gehört beispielsweise die Prävention von Infektionskrankheiten, insbesondere wenn diese den Respirationstrakt betreffen (MABONI et al., 2019). Besonders zu nennen ist hier die Herzwurmprophylaxe in endemischen Gebieten (REINERO et al., 2020). Des Weiteren sollte eine Trächtigkeit vermieden werden, um zum einen eine Verschlechterung der PH und zum anderen eine Weitergabe von prädisponierendem Erbgut zu verhindern (REINERO et al., 2020). Außerdem sollten ein Aufenthalt in größerer Höhe oder Flugtransporte vermieden werden. Eingriffe, die eine Vollnarkose bedürfen, dürfen nur nach strenger Indikation erfolgen (REINERO et al., 2020).

#### **3.8.2. Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung**

Nicht immer kann eine Grunderkrankung als Auslöser der pulmonalen Hypertonie gefunden werden. Kann jedoch eine Ursache diagnostiziert werden, stellt die Behandlung dieser einen wichtigen Behandlungsansatz dar.

Bei Patienten der Gruppe 1 ist oftmals keine kausale Therapie möglich. Liegt ein systemisch-pulmonaler Shunt als Ursache vor, sollte dieser wenn möglich interventionell oder chirurgisch verschlossen werden, sofern ein Links-Rechts-Shunt besteht (REINERO et al., 2020). Nach einer Shunt-Umkehr zu einem Rechts-Links-

Shunt kommt es in der Folge häufig zu einer Erythrozytose. Diese sollte bei Bedarf mittels regelmäßiger Phlebotomie und anschließender Flüssigkeitssubstitution behandelt werden (CÔTÉ und ETTINGER, 2001; REINERO et al., 2020). Alternativ kann hier auch eine Therapie mit dem myelosuppressiven Präparat Hydroxyurea angewandt werden, um die Erythrozyten-Zahl zu verringern (MOORE und STEPIEN, 2001).

Ist eine Linksherzerkrankung die Ursache der PH (Gruppe 2), steht im Vordergrund, diese zu behandeln. Ziel ist es, die postkapilläre pulmonale Hypertonie zu reduzieren, indem beispielsweise der Druck im linken Atrium reduziert wird (REINERO et al., 2020). Sollte die Linksherzerkrankung bereits zu Herzversagen geführt haben, gilt es auch dieses zu behandeln. Liegt beispielsweise eine MMVD als Grunderkrankung vor, sind Therapieempfehlungen für die verschiedenen Stadien der Erkrankung den aktuellen Richtlinien zu entnehmen (BOSWOOD et al., 2016; KEENE et al., 2019).

Die Behandlungsansätze bei Hunden mit respiratorischen Erkrankungen oder Hypoxie (Gruppe 3) sind vielfältig und stark von der jeweiligen Ursache abhängig. Neben allgemeinen Maßnahmen wie Gewichtsreduktion bei adipösen Tieren (MAGGIORE, 2014) und dem Tragen von Brustgeschirren anstatt Halsbändern (ROZANSKI, 2014), steht hier die symptomatische Therapie im klinischen Alltag im Vordergrund. Anwendung finden dabei unter anderem Antitussiva, Sauerstoffsupplementierung, Kortikosteroide (BEXFIELD et al., 2006; CANONNE et al., 2016) und antimikrobielle Substanzen zur Minimierung von Sekundärinfektionen (MAGGIORE, 2014; REINERO et al., 2020). Liegt ein hochgradiger Trachealkollaps zugrunde, stellt die Implantation eines intraluminalen Stents eine Option dar (MORITZ et al., 2004; DURANT et al., 2012). Bei Erkrankungen des Lungenparenchyms betreffend, wie beispielsweise der Lungenfibrose (CLERCX et al., 2018; REINERO, 2019b), steht ebenfalls häufig keine Kausaltherapie, sondern lediglich eine symptomatische Therapie zur Verfügung. Bei der eosinophilen Pneumonie bzw. Bronchopneumonie stellen Glukokortikoide die Therapie der Wahl dar (BEXFIELD et al., 2006; CANONNE et al., 2016; REINERO, 2019a). Infektiöse Pneumonien werden mit antimikrobiellen Substanzen und abhängig von der Ursache mit Glukokortikoiden in antiinflammatorischer Dosierung behandelt (OKINE et al., 2018). Neoplastische Prozesse bedürfen einer onkologischen Einschätzung, um die Möglichkeit nach einer chirurgischen oder chemotherapeutischen bzw. Bestrahlungstherapie zu evaluieren (REINERO et al., 2020). Da ein ausgeprägtes Brachycephalie-Syndrom ebenfalls zur pulmonalen Hypertonie führen und die

Lebensqualität der betroffenen Tiere erheblich mindern kann, sollte hier eine chirurgische Korrektur möglichst frühzeitig in Betracht gezogen werden (DUPRÉ und HEIDENREICH, 2016; LIU et al., 2017; NAFE et al., 2018).

Sind chronische Thrombosen, Embolien oder Thrombembolien (Gruppe 4) die Ursache der pulmonalen Hypertonie, ist das Ziel eine antithrombotische Therapie. Bei arteriellen Thrombosen ist eine thrombozytenaggregationshemmende Therapie einer Antikoagulationstherapie vorzuziehen (GOGGS et al., 2019). Unter den Thrombozytenaggregationshemmern weist Clopidogrel eine bessere Wirksamkeit gegenüber Acetylsalicylsäure im Hinblick auf die Prävention von arteriellen Thrombembolien auf (YAO et al., 1994; GOGGS et al., 2019). Bei einer Infektion mit *Dirofilaria immitis* (Gruppe 5) erfolgt eine Therapie mittels Doxycyclin und einem makrozyklischen Lakton vor der dreimaligen Anwendung von Melarsomin, gemäß den Richtlinien der American Heartworm Society (NELSON et al., 2020). Lungenwurminfektionen können wahlweise mittels Fenbendazol als sogenannte „Slow-kill-Methode“ oder alternativ mit Moxidectin Spot-on Präparaten sowie Milbemycin therapiert werden (ELSHEIKHA et al., 2014).

Bei multifaktoriellen Mechanismen (Gruppe 6) der pulmonalen Hypertonie sollte sich mit den individuellen Ursachen befasst und diese einzeln wie oben beschrieben therapiert werden (REINERO et al., 2020).

### **3.8.3. PH-spezifische Therapie**

Im Fokus der spezifischen Therapie der pulmonalen Hypertonie steht die Vasodilatation (KELLIHAN und STEPIEN, 2010; REINERO et al., 2020). Diese wirkt den pathophysiologischen Mechanismen entgegen, welche zu einer exzessiven Vasokonstriktion der Lungengefäße führen (PULIDO et al., 2016; REINERO et al., 2020). Zu diesen Mechanismen gehören Insulte des pulmonalen Endothels durch Schädigungen des Reaktionsweges von Endothelin, Stickstoffmonoxid oder Prostazyklin (KELLIHAN und STEPIEN, 2010; PULIDO et al., 2016; REINERO et al., 2020).

#### **3.8.3.1. Endothelin-Rezeptor-Antagonisten**

Wie bereits beschrieben, handelt es sich bei Endothelin um einen potenten Vasokonstriktor (YANAGISAWA et al., 1988). Dabei wird ET-1 die größte vasokonstriktive Wirkung zugesprochen, ebenso wie eine Proliferation der glatten Muskulatur in der Pulmonalarterie. Verschiedene Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

haben in der Humanmedizin bereits Wirksamkeit bei der Behandlung der pulmonalen Hypertonie erwiesen: Bosentan beispielsweise führte zu einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit und des Herzindex sowie zu einer Reduktion des pulmonalen Gefäßwiderstandes (CHANNICK et al., 2001; RUBIN et al., 2002; MCLAUGHLIN et al., 2005). Ähnliche Fortschritte konnten mit Abrisentan (GALIÉ et al., 2005) und Sitaxsentan (BARST et al., 2002) erzielt werden. In der Tiermedizin sind nur vereinzelt Studien mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten durchgeführt worden. Es konnte gezeigt werden, dass Bosentan bei Hunden mit induzierter linksventrikulärer Dysfunktion zu einer Steigerung der Ejektionsfraktion (EF) des linken Ventrikels sowie zu einer histologisch bestätigten verminderten Fibrosierung und Hypertrophie der Kardiomyozyten im Vergleich zur Placebogruppe führt (MISHIMA et al., 2000). Kim H. et al. konnten in einer Pilotstudie zeigen, dass es bei 5 Hunden mit induzierter pulmonaler Hypertonie durch experimentelle Embolisation und anschließender Behandlung mit Bosentan zu geringeren ET-1 Plasmaspiegeln kommt als bei den 5 Hunden ohne Therapie (KIM et al., 2000). Außerdem zeigten die Hunde, welche keinen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten erhielten, eine deutliche Verdickung der pulmonalarteriellen Gefäßwände im Gegensatz zu den behandelten Hunden (KIM et al., 2000). In der Tiermedizin bedarf es jedoch weiterer Studien, um die Wirksamkeit von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten bei Hunden mit pulmonaler Hypertonie zu belegen. Einen limitierenden Faktor für die Veterinärmedizin können die relativ hohen Kosten dieser Präparate darstellen.

### 3.8.3.2. Prostazyklin-Analoge

Die konkrete Rolle der Eicosanoide Prostazyklin und Thromboxan wurde bereits erläutert. Während Prostazyklin als potenter Vasodilatator, Thrombozytenaggregationshemmer sowie als antiproliferativer Modulator (MCLAUGHLIN et al., 2009; KELLIHAN und STEPIEN, 2010; MITCHELL et al., 2014) fungiert, führt Thromboxan zu Vasokonstriktion, Thrombozytenaktivierung und Proliferation (CHRISTMAN et al., 1992a; MCLAUGHLIN et al., 2009). Durch Imbalance zwischen diesen beiden Metaboliten kommt es bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie zu einer vermehrter Thromboxan A<sub>2</sub>-Produktion, sowie zu einer verminderten Prostazyklin-Produktion (CHRISTMAN et al., 1992b).

Einen weiteren Therapieansatz in der Humanmedizin stellt daher der Einsatz von verschiedenen Präparaten der Prostazyklin-Analogen dar (BARST et al., 1996; OLSCHESKI et al., 2002; LALIBERTE et al., 2004): Epoprostenol beispielsweise

verbessert die Leistungsfähigkeit, hämodynamische Parameter sowie die Überlebenszeit von Patienten mit idiopathischer pulmonaler Hypertonie (MCLAUGHLIN et al., 2009). Die Applikation muss jedoch streng über eine kontinuierliche Infusion durch einen zentralen Venenkatheter erfolgen. Außerdem sind nicht zu vernachlässigende Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und muskuläre Schmerzen beschrieben (MCLAUGHLIN et al., 2009). Die Therapie mit Treprostinil weist ähnliche Erfolge auf, führte aber signifikant häufiger zu bakteriellen Infektionen des zentralen Venenkatheters, was eine lebensbedrohliche Komplikation darstellt (MCLAUGHLIN et al., 2009). Eine Alternative zu den intravenös zu verabreichenden Präparaten ist Iloprost. Dieses Medikament kann inhaliert werden, bedarf allerdings 6–12-malige tägliche Anwendung. (MCLAUGHLIN et al., 2009; KELLIHAN und STEPIEN, 2010).

Eine Studie, durchgeführt an anästhesierten Hunden, konnte zeigen, dass intravenös und per Inhalation verabreichtes Prostazyklin (PGI<sub>2</sub>) zu Bronchodilatation und Vasodilatation führt (WASSERMAN et al., 1980). Aufgrund der kritischen Applikationsart und der möglichen Nebenwirkungen finden diese Präparate in der Tiermedizin bislang keine routinemäßige klinische Anwendung.

### **3.8.3.3. Selektive Phosphodiesterasehemmer**

Stickstoffmonoxid induziert durch die Umwandlung von GTP zu cGMP eine Relaxation der glatten Muskulatur der Lungengefäße sowie eine Vasodilatation (ICHINOSE et al., 2004; LAN et al., 2018). Inaktiviert wird cGMP durch Phosphodiesterase-Enzyme, insbesondere der Phosphodiesterase 5 (STEWART et al., 1991), welche vornehmlich in der Lunge exprimiert wird und somit im Zusammenhang mit der Behandlung der PH steht (MCLAUGHLIN und MCGOON, 2006). PDE-5-Hemmer führen durch die Blockade der Inaktivierung des cGMP zu vermehrter Vasodilatation (KELLIHAN und STEPIEN, 2010; REINERO et al., 2020).

In der Humanmedizin finden verschiedene PDE-5-Inhibitoren Anwendung, insbesondere Sildenafil. Dieser oral verfügbare, hoch selektive PDE-5-Hemmer hat in diversen Studien bereits Wirksamkeit bei der Behandlung der pulmonalen Hypertonie des Menschen gezeigt (MICHELAKIS et al., 2003; GALIÈ et al., 2005; HUMPL et al., 2005; GAN et al., 2007). Van Wolferen et al. konnten zeigen, dass sich die rechtsventrikuläre Masse nach Therapie mit Sildenafil reduzierte. Dies ist auf einen verringerten Gefäßwiderstand in der Lunge und eine daraus resultierende geringere

Wandspannung zurück zuführen (VAN WOLFEREN et al., 2006). Einer der wichtigsten zugrundeliegenden Mechanismen ist dabei die starke und dosisabhängige Vasodilatation durch Sildenafil (MICHELAKIS et al., 2002; GHOFrani et al., 2004; KELLIHAN und STEPIEN, 2010). In einem Mausmodell konnte außerdem gezeigt werden, dass Sildenafil eine durch Drucküberlastung bestehende Hypertrophie reduzieren bzw. aufheben kann (TAKIMOTO et al., 2005). Des Weiteren kann durch Sildenafil die Sauerstoffsättigung beim Menschen verbessert werden, indem das Ventilation-Perfusions-Ungleichgewicht verbessert wird (GHOFrani et al., 2004). Dies konnte bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie sekundär zu Lungenfibrose festgestellt werden, bei denen Sildenafil zu einer Reduktion des pulmonalen Gefäßwiderstandes und zu einer Verbesserung des Gasaustausches führte (GHOFrani et al., 2002). Es wird vermutet, dass Sildenafil nicht als unspezifischer Vasodilatator agiert, sondern vielmehr die lokalen cGMP-basierten vasoregulatorischen Zyklen optimiert und so die Anpassung der Perfusion an die Verteilung der Ventilation verbessert (GHOFrani et al., 2004).

Auch in der Tiermedizin ist Sildenafil Gegenstand zahlreicher Studien (BACH et al., 2006; KELLUM und STEPIEN, 2007; BROWN et al., 2010; KELLIHAN et al., 2015; MURPHY et al., 2017; UEDA et al., 2019) und hat sich als First-Line-Therapie der pulmonalen Hypertonie des Hundes etabliert (REINERO et al., 2020). Es konnte gezeigt werden, dass Sildenafil die klinischen Symptome mindert (KELLUM und STEPIEN, 2007), die Lebensqualität (KELLUM und STEPIEN, 2007; BROWN et al., 2010; UEDA et al., 2019) sowie die Leistungsfähigkeit (BROWN et al., 2010) verbessert und den Druck in der Pulmonalarterie senken kann (BACH et al., 2006; BROWN et al., 2010; UEDA et al., 2019). Trotzdem kann nicht bei allen Tieren eine Reduktion des Druckgradienten, gemessen an der Trikuspidalklappeninsuffizienz, festgestellt werden, obwohl diese eine Verbesserung der klinischen Symptome aufwiesen (KELLUM und STEPIEN, 2007). Eine mögliche Erklärung dafür könnte ein vermehrter Blutfluss durch den verminderten Gefäßwiderstand sein, was in geringen Veränderungen des pulmonalarteriellen Drucks resultiert (REINERO et al., 2020). Eine weitere Erklärung könnte ein initial unterschätzter Druckgradient aufgrund der genannten Limitationen der echokardiographischen Schätzmethode sein.

Ein weiterer selektiver PDE-Hemmer ist Pimobendan. Dieser PDE-3-Hemmer wirkt auf der Ebene der großen und kleinen Pulmonalarterien, während PDE-5 seine Wirkung hauptsächlich in den großen Lungenarterien entfaltet (KELLIHAN und STEPIEN,

2010). PDE-3-Inhibitoren fördern die Vasodilatation der Pulmonalarterie über eine Verstärkung der adrenergen Relaxation. Pimobendan wirkt zusätzlich als Kalzium-Senzitizer und erhöht die Kalzium-Affinität von Troponin C, was zu einer erhöhten Kontraktilität führt (KELLIHAN und STEPIEN, 2010). Neben der positiv inotropen Wirkung, hat Pimobendan auch systemisch gefäßerweiternde Eigenschaften (REINERO et al.). Es hat sich gezeigt, dass die systolische Funktion des rechten Ventrikels nach einer einzelnen oralen Dosis bei gesunden Hunden verbessert werden kann (VISSER et al., 2015a). Zwar wird Pimobendan von einigen Autoren als vorteilhaft in der Therapie der PH angesehen (ATKINSON et al., 2009; TOOM et al., 2016; MURPHY et al., 2017; CAIVANO et al., 2018), seine Langzeitwirksamkeit im Zusammenhang speziell mit präkapillärer PH konnte aber bisher noch nicht sicher nachgewiesen werden (REINERO et al.). Bei Hunden mit MMVD, also postkapillärer PH, können Verbesserungen des sPAP vermutlich auf die Senkung des Druckes im linken Atrium zurückgeführt werden (SUZUKI et al., 2011). Da weitere Studien nötig sind, um die Wirksamkeit von Pimobendan bei pulmonaler Hypertonie im Allgemeinen nachzuweisen, wird dessen Einsatz nach aktuellen Richtlinien weder empfohlen noch davon abgeraten (REINERO et al.).

#### **3.8.3.4. Nicht-selektive Phosphodiesterasehemmer**

Die Verwendung von nicht-selektiven PDE-Hemmern wie Theophyllin wurde gelegentlich für die Behandlung von PH bei Hunden und Menschen empfohlen, wobei es kaum Anzeichen für eine anhaltende Verbesserung der PH gab (MATTHAY, 1987; BARNES, 2003; KELLIHAN und STEPIEN, 2010). Theophyllin ist ein Bronchodilatator und ein schwacher, nicht-selektiver PDE-Hemmer (KELLIHAN und STEPIEN, 2010). Anzeichen einer klinischen Verbesserung bei Hunden mit pulmonaler Hypertonie können auftreten, wenn die zugrunde liegende Ätiologie der PH eine COPD ist. In dieser Situation kann sich Theophyllin als nützlich erweisen (KELLIHAN und STEPIEN, 2010).

### **3.9. Prognose**

Die Prognose für Hunde mit pulmonaler Hypertonie ist so vielfältig wie seine Ätiologien und kann deshalb schwer pauschalisiert werden. Wenn keine reversible Ursache für die PH identifiziert wird, haben Hunde mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für PH eine schlechtere Prognose als Hunde mit derselben Krankheit, aber mit einer geringen Wahrscheinlichkeit für PH. Dies wurde in einer großen retrospektiven Studie

über Hunde mit MMVD, der wahrscheinlich häufigsten Ursache für PH bei Hunden, nachgewiesen (BORGARELLI et al., 2015; REINERO et al.). Bei Hunden mit MMVD deutet ein TRPG von 48 mmHg oder mehr auf das Vorhandensein einer irreversiblen PH hin (CHIAVEGATO et al., 2009). Zudem hängt bei der MMVD die Größe des linken Vorhofs mit dem Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz zusammen und ist ein unabhängiger Prädiktor für das Fortschreiten der Erkrankung und den Tod (BORGARELLI et al., 2008; HÄGGSTRÖM et al., 2008; BORGARELLI et al., 2012). Der Grad der Vergrößerung des linken Vorhofs wurde auch mit dem Schweregrad der PH bei Hunden mit MMVD in Verbindung gebracht (SERRES et al., 2006; CHIAVEGATO et al., 2009). Ein TRPG > 55 mmHg gilt dabei als negativer Prädiktor für das Überleben (BORGARELLI et al., 2015).

Bei Hunden mit präkapillärer PH ist die Prognose stark abhängig von der zugrunde liegenden Krankheit. Bei Hunden, die an einer Infektion mit *Angiostrongylus vasorum* leiden, kann bei circa 15 % eine mittel- bis hochgradige PH festgestellt werden (BORGEAT et al., 2015b) und die Überlebenszeit ist bei diesen Tieren kürzer als bei Hunden ohne PH und einer Lungenwurminfektion. In der Humanmedizin ist eine Vergrößerung des rechten Ventrikels mit einer schlechten Prognose verbunden, da diese eine rechtsventrikuläre Druck- und Volumenüberladung anzeigt (GHIO et al., 2011; KASSEM et al., 2013; VONK-NOORDEGRAAF et al., 2013). Rechtsherzversagen als Folge einer pulmonalen Hypertonie ist vermutlich ebenfalls mit einer schlechten Prognose verbunden (REINERO et al.).

Eine weitere Studie, in der Hunde mit PH aufgrund MMVD, Lungenwurminfektion und chronischer Lungenerkrankungen eingeschlossen wurden, hat ergeben, dass ein TRPG > 38,9 mmHg mit einer Überlebenszeit von einem Jahr verbunden war (CHAN et al., 2019). Andere Faktoren wie Behandlungskosten, finanzielle Möglichkeiten der Besitzer und deren Engagement für die Behandlung sowie die richtige Einschätzung der PH durch den behandelnden Tierarzt können die Überlebenszeit zusätzlich beeinflussen, was eine Prognose für einzelne Hunde mit PH schwierig macht (REINERO et al.). Unabhängig von der Ursache der PH sollten die Patienten nach Beginn einer PH-spezifischen Therapie regelmäßig überwacht werden (REINERO et al.).

## III. PUBLIKATIONEN

### 1. Studie 1

Received: 22 June 2021 | Accepted: 18 November 2021

DOI: 10.1111/jvim.16331

STANDARD ARTICLE

Journal of Veterinary Internal Medicine **ACVIM**  
 Open Access American College of  
 Veterinary Internal Medicine

## Echocardiographic reference intervals for right ventricular indices, including 3-dimensional volume and 2-dimensional strain measurements in healthy dogs

Elisabeth K. Feldhütter<sup>1</sup> | Oriol Domenech<sup>2</sup> | Tommaso Vezzosi<sup>2,3</sup>  |  
 Rosalba Tognetti<sup>3</sup>  | Nadja Sauter<sup>4</sup> | Alexander Bauer<sup>4</sup> | Jenny Eberhard<sup>1</sup> |  
 Jana Friederich<sup>1</sup> | Gerhard Wess<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Clinic of Small Animal Medicine, LMU University, Munich, Germany

<sup>2</sup>Anicura Istituto Veterinario Novara, Novara, Italy

<sup>3</sup>Department of Veterinary Sciences, University of Pisa, Pisa, Italy

<sup>4</sup>Statistical Consulting Unit StaBLab, LMU University, Munich, Germany

#### Correspondence

Gerhard Wess, Clinic of Small Animal Medicine, LMU University, Veterinaerstr. 13, 80539 Munich, Germany.  
 Email: gwess@lmu.de

#### Abstract

**Background:** There is currently a lack of reference intervals (RIs) for the novel measures like 3-dimensional (3D) echocardiography or speckle-tracking strain for assessment of right ventricular (RV) structure and function.

**Objectives:** To generate RIs and to determine the influence of age, heart rate, and body weight (BW) on various RV function indices using a dedicated RV software for 3D RV end-diastolic volume (EDV), end-systolic volume (ESV), ejection fraction (EF), global and free wall RV longitudinal strain (RVLS), end-diastolic area (RVEDA), end-systolic area (RVESA), fractional area change (FAC), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), and tissue Doppler imaging (TVI)-derived systolic myocardial velocity of the lateral tricuspid annulus (S').

**Animals:** Healthy adult client-owned dogs (n = 211) of various breeds and ages.

**Methods:** Prospective study. Reference intervals were estimated as statistical prediction intervals using allometric scaling for BW-dependent variables. Right-sided (upper limit) or left-sided (lower limit) 95% RIs were calculated for every variable. Inter- and intraobserver variability was determined.

**Results:** Most variables showed clinically acceptable repeatability with coefficient of variation less than 10. Upper or respectively lower RI after allometric scaling to normalize for different BWs were: EDVn  $\leq 2.5$  mL/kg<sup>0.942</sup>, ESVn  $\leq 1.2$  mL/kg<sup>0.962</sup>, TAPSEn  $\geq 4.5$  mm<sup>0.285</sup>, RVEDAn  $\leq 1.4$  cm<sup>2</sup>/kg<sup>0.665</sup>, RVESAn  $\leq 0.8$  cm<sup>2</sup>/kg<sup>0.695</sup>, and TVI S'n  $\geq 5.6$  cm/s/kg<sup>0.186</sup>. The calculated limits for indices without allometric normalization were: EF > 42.1%, FAC > 30.0%, free wall RVLS < -20.8%, and global RVLS < -18.3%.

**Abbreviations:** 2D, 2-dimensional; 3D, 3-dimensional; BSA, body surface area; BW, body weight; CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute; CV, coefficient of variation; EDV, RV end-diastolic volume; EF, ejection fraction; ESV, RV end-systolic volume; FAC, fractional area change; HR, heart rate; LV, left ventricle; MRI, magnetic resonance imaging; PH, pulmonary hypertension; PIs, prediction intervals; RI, reference interval; RV, right ventricle; RVEDA, RV end-diastolic area; RVESA, RV end-systolic area; RVLS, right ventricular longitudinal strain STE, speckle-tracking echocardiography; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; TTE, transthoracic echocardiography; TVI S', tissue Doppler imaging-derived systolic myocardial velocity of the lateral tricuspid annulus.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2021 The Authors. *Journal of Veterinary Internal Medicine* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American College of Veterinary Internal Medicine.

**Conclusions:** Echocardiographic RIs for RV structure and function are provided.

**KEYWORDS**

canine, heart dimensions, prediction intervals, repeatability, volumetric measurements

## 1 | INTRODUCTION

Quantitative assessment of cardiac function focuses on the left ventricle (LV) with the right ventricle (RV) being less well studied. The RV plays an important role in many diseases affecting left heart,<sup>1,2</sup> right heart,<sup>3,4</sup> and causing pulmonary hypertension (PH).<sup>5-7</sup>

Accurate assessment of the RV is challenging because of its complex geometry. The strong apical trabeculation, crescent shape, and a missing fibrous continuity between its inlet and outlet areas make it difficult to determine RV structures using echocardiography.<sup>8-10</sup>

Although magnetic resonance imaging (MRI) represents the noninvasive reference standard for imaging cardiac function and mass in human medicine as well as in dogs,<sup>11-13</sup> echocardiography remains the commonly used noninvasive method for evaluation of cardiac and RV function. Because of its noninvasive nature, its wide accessibility, and no need for general anesthesia, echocardiography is well established for the assessment of RV function.

Some of the commonly used variables for RV function are M-Mode-derived tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE),<sup>14</sup> fractional area change (FAC),<sup>15</sup> and tissue Doppler imaging (TVI)-derived systolic myocardial velocity of the lateral tricuspid annulus (S').<sup>16</sup> A more recently introduced variable is strain measurement derived by speckle-tracking echocardiography (STE). Using this method, regional and global myocardial deformation can be evaluated, allowing conclusions about RV systolic function.<sup>17</sup>

Another promising variable in humans is RV volume derived by 3-dimensional (3D) transthoracic echocardiography (TTE). There is good agreement between RV volumetric quantification using cardiac MRI and 3D TTE, the latter resulting in smaller volumes.<sup>10,18-20</sup> Similar results have been achieved in animals where, despite of its slight underestimation, 3D TTE is a good alternative for quantification of RV volumes because of its excellent agreement with cardiac MRI.<sup>13,20</sup>

Strain measurements and 3D volume offer relevant advantages over conventional methods such as TAPSE or FAC. Strain provides an angle-independent variable<sup>21</sup> evaluating the entire RV without only including 1 regional segment compared to TAPSE or TVI S'. 3D TTE provides accurate volume quantification avoiding geometrical assumption.<sup>13,20</sup>

Studies are needed providing reference intervals (RIs) for 3D TTE derived RV volumes in dogs. There are several studies that estimated RI in dogs for conventional variables such as TVI S', TAPSE, and FAC.<sup>3,14,22,23</sup> In healthy dogs, 2-dimensional (2D) RV transverse strain and strain rate was assessed<sup>24</sup> as well as RIs for RV longitudinal strain (RVLS) values.<sup>3,22,25,26</sup> However, these studies used software designed for the LV.

No RIs for RV strain values using a dedicated RV software and using a comparably large sample size are available in dogs. Therefore,

the first aim of our study was to determine the effect of body weight (BW), age, and heart rate (HR) on the RV indices TAPSE, TVI S', FAC, right ventricular area in diastole (RVEDA), and systole (RVESA) and STE-derived RV global and free wall longitudinal strain as well as 3D TTE-derived RV diastolic (EDV) and systolic (ESV) volume and RV ejection fraction (EF).

Based on this information, the second aim was to generate reliable RIs of those indices by calculating prediction intervals (PIs).

## 2 | MATERIALS AND METHODS

The present multicenter study was designed as a prospective analysis. The study design was reviewed and approved by the Ethics Committee of the Ludwig-Maximilians-Universität München (permission number 190-05-11-2019).

### 2.1 | Animals

Privately owned dogs were presented to the Department of Veterinary Cardiology of the Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich as well as to the Department of Veterinary Sciences of the University of Pisa and to the Anicura Istituto Veterinario Novara, for either routine cardiological assessment, breeding examination, or being recruited to participate in the study.

All dogs were determined to be healthy based on medical history, complete physical examination, cardiovascular examination, standard echocardiographic examination, and simultaneous electrocardiogram (ECG). Only dogs with a body condition score between 4 and 5 (out of 9) were included. Dogs were excluded if any arrhythmia other than sinus arrhythmia or a history of respiratory or cardiac disease were present. Other exclusion criteria were medications that affect cardiovascular system or abnormal findings on echocardiography including 2D, M-Mode, or Doppler findings. Dogs with trivial valvular regurgitation were not excluded if no abnormalities were detected in auscultation and the affected valve was morphologically normal.

### 2.2 | Conventional echocardiographic examination

Echocardiographic examination was performed by experienced board-certified cardiologists (G. Wess, O. Domenech) or residents under their direct supervision (T. Vezzosi, J. Eberhard, J. Friederich) using the following ultrasound units: Philips Epic 7, Vivid iq (GE Healthcare, Milano, Italy) and Aplio 300 (Canon Medical Systems Europe,

Zoetermeer, the Netherlands). Dogs were examined in right and left lateral recumbency without being sedated. An ECG was recorded simultaneously, and HR was monitored. Routine transthoracic 2D, M-Mode, and spectral and color flow Doppler echocardiography was undertaken as described.<sup>27</sup>

### 2.3 | Right ventricular systolic function

The left apical 4-chamber view was adapted for an optimized imaging of the RV.<sup>15</sup> Increased frame rates to improve image quality were reached by keeping the image sector narrow and decreasing depth. Right ventricular areas were determined by tracing the endocardial border from the parietal tricuspid annulus along the RV free wall to the apex and back to the septal tricuspid annulus along the interventricular septum at end-diastole (RVEDA) and end-systole (RVESA).<sup>15</sup> The percentage RV FAC was calculated using the formula:  $FAC (\%) = (\text{end-diastolic area} - \text{end-systolic area}) \div \text{end-diastolic area} \times 100$ .<sup>15</sup>

TAPSE was measured from a M-mode recording of the lateral aspect of the tricuspid valve annulus by aligning the M-Mode cursor parallel to the right ventricular free wall, showing the displacement of the tricuspid valve plane.<sup>14</sup>

Peak systolic annular velocity (S') was measured using Pulsed-waved TDI velocities of longitudinal myocardial motion at the lateral tricuspid annulus. To avoid underestimation of velocity, the Doppler cursor was aligned as parallel as possible to the longitudinal plane of the RV free wall.<sup>22</sup>

Myocardial deformation measured by 2D speckle tracking is based on frame-by-frame tracking of small speckle patterns within the myocardial region of interest on grayscale echocardiographic images.<sup>28</sup>

Two-dimensional strain measurements were obtained from an apical 4-chamber view optimized for the right heart. Images from all centers were analyzed offline using TomTec software (RV 2D cardiac performance analysis, Image Arena, Munich, Germany). Frame rates from 73 to 117 Hz were achieved.

The RV endocardium was traced using several points starting from the parietal tricuspid valve annulus toward the apex and back to the septal one, beginning with end-systole and followed by end-diastole. The software analysis was performed automatically, but the contour was manually adapted where necessary to ensure adequate endocardial tracking. The RV free wall and septal wall were divided into 3 segments (basal, middle, and apical). Strain values were generated by the software for each of the segments as well as for global strain from the entire RV. Only strain curves of the endocardial layer were used. Global RVLS was calculated by averaging peak longitudinal strain measurements of the 6 segments and free wall RVLS was determined by averaging values of 3 RV free wall segments<sup>6</sup> (Figure 1).

### 2.4 | 3D TTE derived RV volume

The technical facilities for recording 3D images were only available at 1 center (LMU Munich). To generate 3D images, a X5-1 and X7-2

matrix probe was used. A single-beat examination was performed with frame rates from 29 to 77 Hz.

ECG was recorded simultaneously and the left-apical 4-chamber view was optimized for the RV as described above. Harmonic imaging technique was used. Imaging sector and elevation was kept as narrow as possible to optimize image quality.

Due to the requirement of the 3D software, it was necessary that at least half of the LV remained in the image section, since the LV is required for RV volume generation. Loops were recorded and RV volume was generated offline using TomTec software (4D RV-Function 2).

Several anatomic landmarks are required to calculate RV volumes: first, markers were placed at the LV apex and in the center of the mitral valve as well as at the RV apex and in the center of the tricuspid valve. Second, the aortic valve leaflets in the LV outflow tract and the RV in short axis were determined (Figure 2). Subsequently, the endocardial borders were tracked automatically by the software in long-axis as well as in short axis at basal, medial, and apical levels in end-systole and end-diastole followed by manual adjustment if necessary. A 3D dynamic RV model was generated. Inflow and outflow tract as well as papillary muscles and trabeculae were included in RV volume.<sup>20,29</sup> A complete RV volume was generated throughout the entire cardiac cycle, and end-diastolic volume (EDV), end-systolic volume (ESV), stroke volume (SV), and EF were determined as described.<sup>30</sup>

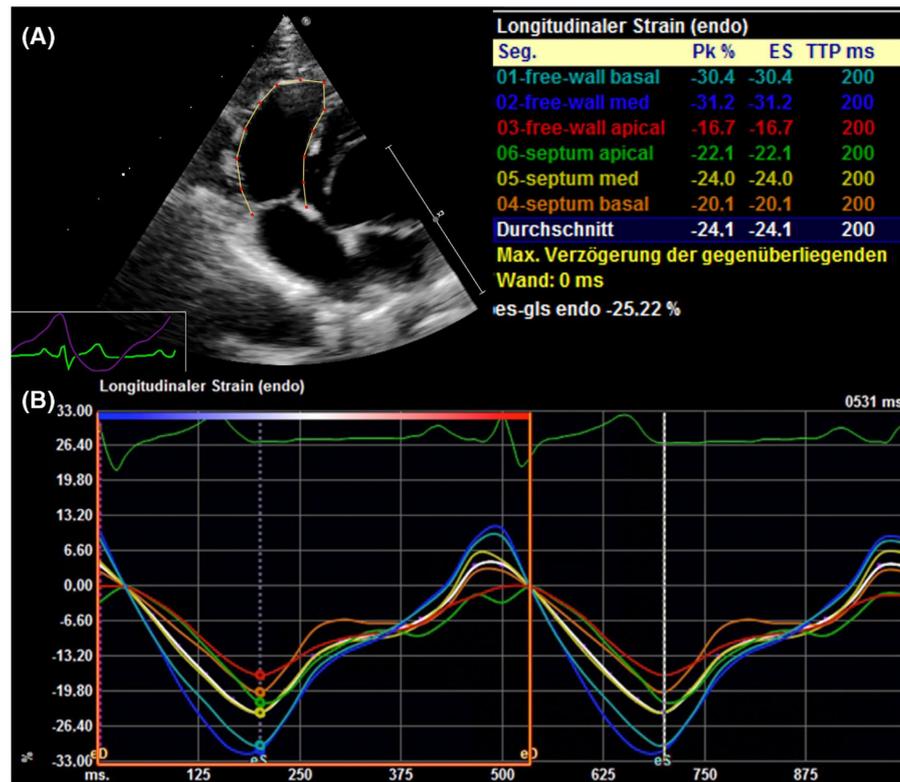
### 2.5 | Statistical analysis

Outliers were detected as described by Tukey's method,<sup>31</sup> categorizing outliers as "outside" and "far out" values. All observed outliers were visually inspected and only excluded if an error in measurement was found or if the image quality was too poor to generate reliable measurements.

We evaluated intraobserver and interobserver measurement variability with the coefficient of variation (CV), based on 9 randomly selected dogs. For intraobserver measurement variability, each RV variable of each selected dog was measured twice by 1 investigator. For interobserver measurement variability, each variable of each selected dog was measured by 2 different investigators (G. Wess and E.K. Feldhütter), blinded to each other's results.

For evaluating possible influences of age and HR on the RV variables, we estimated multiple linear regression models.<sup>32</sup> These "RV models" included BW as additional control variable, because many cardiac dimensions vary depending on size and BW of the dog. Visual inspection of the model errors showed no substantial deviation from the model assumptions.

The estimation of RIs is based on additional regression models where the RV variables are only dependent on some weight measure. As described, previous studies found approximate linear relations between (a) cardiac volumes and BW, (b) cross-sectional areas (eg, RVEDA and RVESA) and body surface area (BSA), and (c) cardiac linear dimensions (eg, TAPSE) and body length.<sup>33</sup> For every RV variable, all 3 relationships were evaluated and the most suitable one was chosen by visual comparison. Before model estimation, all RV variables were



**FIGURE 1** Illustration of strain measurement using STE. (A) Definition of the endocardial borders of the RV. (B) The software generates Strain curves of all 6 segments. Strain values are given as peak (PK), end-systolic (ES), and time to peak (TTP). RV, right ventricle; STE, speckle-tracking echocardiography

logarithmically transformed to achieve a more symmetric distribution. For the subsequent estimation of PIs based on the regression models, a back transformation was performed accordingly.

The regression equation is derived from the logarithmic form of the allometric equation and is of the form

$$\log(Y) = \log(c) + b \log(BW) = a + b \log(BW)$$

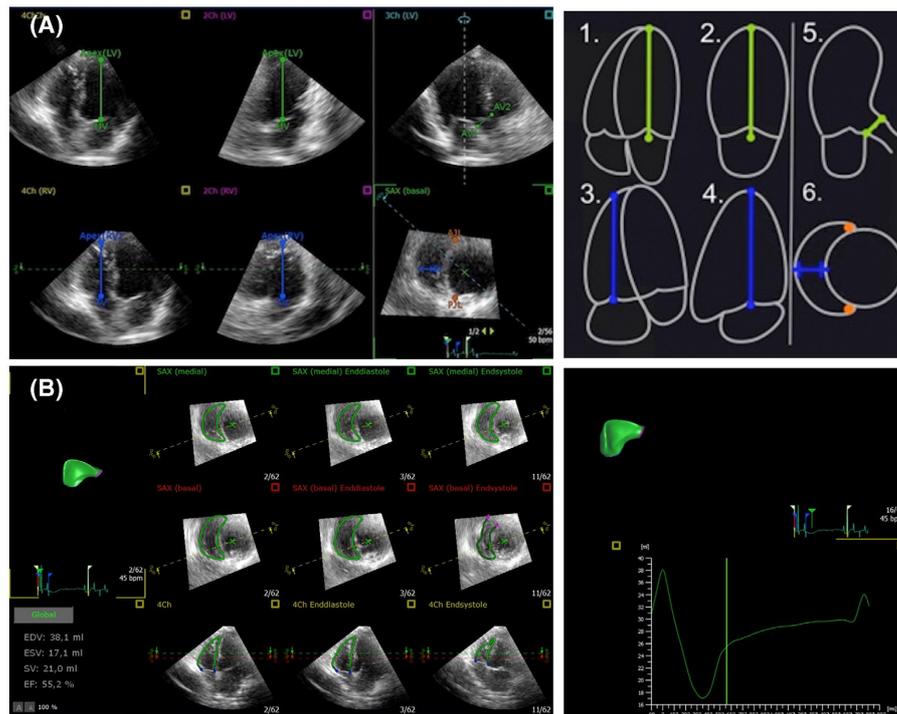
where  $Y$  represents the RV variables,  $c = \exp(a)$  the proportionality constant and  $b$  the scaling exponent.<sup>33</sup> To check the validity of this allometric scaling model, an additional additive regression model with a potentially nonlinear weight effect was estimated for each RV variable, based on a nonlinear effect with a P-spline representation,<sup>32</sup> as practiced in recent studies.<sup>34</sup> The linear and the additive model were then compared using a likelihood ratio test.<sup>32</sup>

If only a weak or no correlation with BW was found, weight-independent upper or lower limits are presented, by calculating right-sided (upper limit) or left-sided (lower limit) 95% RIs.<sup>35</sup> For weight-dependent variables, where allometric scaling was reasonable, the linear model was used to determine 95% PIs.<sup>32</sup> Additionally to

those PIs, values for each RV index were normalized using the exponents calculated from the allometric scaling model. Subsequently, upper or lower limits, respectively, were determined for the normalized values as well.

The weight-independent and the additional limits for the regression models are estimated based on a nonparametric approach. If sample size is smaller than 120 subjects, a bootstrap approach is used as a robust method.<sup>36,37</sup> For a sample size of more than 120 subjects, the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines C28-A2 and C28-A3 for estimating percentiles and their 90% confidence intervals were followed.<sup>35</sup> Therefore, percentiles were calculated as the observations corresponding to rank  $r = p^*(n + 1)$ . For the 90% confidence intervals of the reference limits, the CLSI guidelines were followed as well and conservative confidence intervals were calculated using integer ranks.<sup>35</sup>

All analyses were performed using the commercially available software Medcalc (MedCalc, version 19.5.3, Ostend, Belgium), as well as the open-source software R (R Core Team 2020. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. URL: <https://www.R-project.org>, Vienna, Austria).



**FIGURE 2** (A) Identification of anatomic landmarks in end-diastole in the left-apical 4-chamber view. Markers were placed as shown at the LV apex and in the center of the mitral valve as well as at the RV apex and in the center of the tricuspid valve. Followed by the landmarks of the short axis, aortic valve leaflets in the LV outflow tract were determined as well as the RV in short-axis. (B) Automatically tracing of the endocardial borders by the software in long-axis as well as in short axis at basal, medial, and apical levels in end-systole and end-diastole followed by manual adjustment if necessary. A 3D dynamic RV model including complete RV volume determination with EDV, ESV, SV, and EF is generate. EDV, end-diastolic volume; EF, ejection fraction; ESV, end-systolic volume; LV, left ventricle; RV, right ventricle; SV, stroke volume

Additive regression models in R were estimated with function “gam” from package “mgcv.”<sup>38</sup> Linear models with function “lm” from package “stats.” A P value of less than .05 was considered statistically significant.

### 3 | RESULTS

A total of 223 dogs were included from October 2014 until July 2020 and all of them were  $\geq 12$  months of age and consisted of heterogeneous breeds and BWs. Eleven dogs were excluded due to poor image quality. Two hundred and eleven dogs remained in the study, among which 59 breeds and mixed breeds were represented. The most represented breed were mixed breed (n = 44), followed by Labrador Retriever (n = 21), Golden Retriever (n = 16), Australian Shepherd (n = 13), Boxer (n = 9), Jack Russell Terrier (n = 8), Dachshund (n = 7), Chihuahua (n = 6), Yorkshire Terrier (n = 5), Border Collie (n = 5), Doberman Pincher (n = 4), French Bulldog (n = 4), Irish Wolfhound (n = 4), Vizsla (n = 3), White Swiss Shepherd Dog (n = 2),

Weimaraner (n = 2), Shetland Sheepdog (n = 2), Rhodesian Ridgeback (n = 2), Pug (n = 2), Miniature Australian Shepherd (n = 2), Malinois dog (n = 2), Lagotto Romagnolo (n = 2), Labradoodle (n = 2), English Springer Spaniel (n = 2), English Bulldog (n = 2), Cocker Spaniel (n = 2), and 31 other breeds, each with 1 representative.

One hundred and twenty-six dogs were female and 86 dogs were male. The median age was 54 months (range, 12-169 months) and the median bodyweight 21.6 kg (range, 1.78-64.5 kg). The HR varied between 40 and 240 beats per minute (bpm) (median: 93 bpm). Trivial valvular regurgitation was observed by color Doppler imaging of the tricuspid valve (n = 3), the aortic valve (n = 1), the mitral valve (n = 3), and pulmonic valve (n = 1). Two dogs had a mildly accelerated aortic flow velocity observed by PW-Doppler with a maximal velocity of 1.9 m/s. 3D images (EDV, ESV, and EF) were taken of a total of 116 dogs, with EF ranging from 41.1% to 62.7%. Free wall RVLS strain was obtained in 206 dogs and values ranged from -17.93% to -51.56%. Global RVLS strain was obtained in 208 dogs and ranged from -14.6% to -46.18%. For area measurements (RVEDA, RVESA,

and FAC), a total of 211 dogs were evaluated and FAC ranged from 23.15% to 62.98%. For TAPSE and TVI S' measurements, a total of 206 and 189 dogs, respectively, were included.

Intraobserver measurement variability was good for all variables with CV less than 10%. Interobserver measurement variability was also good with all variables showing a CV less than 10%, except FAC (CV = 11.2%) and ESV (CV = 11.2%).

FAC ( $P < .01$ ) and TVI S' ( $P < .001$ ) correlated positively with HR, while RVEDA ( $P < .001$ ) and RVESA ( $P < .001$ ) showed a negative correlation with HR. All other variables did not show a significant correlation with HR. Only free wall RVLS ( $P < .01$ ), EF ( $P = .05$ ), and RVEDA ( $P = .02$ ) displayed a mild negative correlation with age. All results of linear regression analysis are summarized in Table 1.

Some variables, including EF, FAC, free wall RVLS, and global RVLS, showed only a very weak or no relevant weight dependence. The remaining variables (TAPSE, TVI S', EDV, ESV, RVEDA, RVESA) were weight-dependent. For those, the most suitable scaling parameter was determined by visual inspection of the scatter plots. As expected, TAPSE and TVI S' correlated best with body length ( $BW^{\frac{1}{3}}$ ), EDV, and ESV with bodyweight (in kg) and RVEDA and RVESA with BSA ( $BW^{\frac{2}{3}}$ ).

In Figure 3, the comparison between the allometric scaling model and the additive model is displayed. Apparently, the allometric scaling model fits better for every investigated variable. Results of linear regression analysis of allometric scaling are shown in Table 2. Subsequently, PIs related to BW for EDV, ESV, TAPSE, RVEDA, RVESA, and TVI S' were calculated and summarized in Table 3. The following upper limits were generated for normalized variables: A value of EDVn  $\leq 2.5$  mL/kg<sup>0.942</sup>, ESVn  $\leq 1.2$  mL/kg<sup>0.962</sup>, TAPSEn  $\geq 4.5$  mm/kg<sup>0.285</sup>, RVEDAn  $\leq 1.4$  cm<sup>2</sup>/kg<sup>0.665</sup>, RVESAn  $\leq 0.8$  cm<sup>2</sup>/kg<sup>0.695</sup>, and TVI S'n  $\geq 5.6$  cm/s/kg<sup>0.186</sup> were considered normal.

The scatter plot in Figure 4 displays the 95% PIs and the regression line of selected variables normalized to BW using the corresponding scaling exponent.

For all other variables, which are widely weight-independent, upper or lower limits were generated. For EF and FAC, values above 42.1% and 30.0% were considered normal, respectively. In terms of strain, values lower (ie, more negative) than  $-20.8\%$  for free wall and  $-18.3\%$  for global RVLS were considered normal.

To verify our results, we subsequently calculated how many dogs were under or above the calculated lower or upper limits for each variable: regarding the volumetric measurements, in EDVn fell 5 out of 116 dogs (4.3%) and in ESVn 7 dogs (6.0%) above the upper limit. In EF fell 6 dogs (5.2%) under the lower limit. In case of the area measurements, 9 out of 211 dogs (4.3%) were above the upper limit at RVEDAn, 11 dogs (5.2%) at RVESAn and 16 dogs (7.6%) under the lower limit at FAC. Ten dogs out of 206 and 189 (4.8% and 5.3%) showed lower TAPSEn and TVI S'n values, respectively, than the calculated lower limits are. Looking at 2D strain, 12 out of 206 dogs (5.8%) and 13 out of 208 dogs (6.2%) had decreased strain values in free wall and global RVLS, respectively.

#### 4 | DISCUSSION

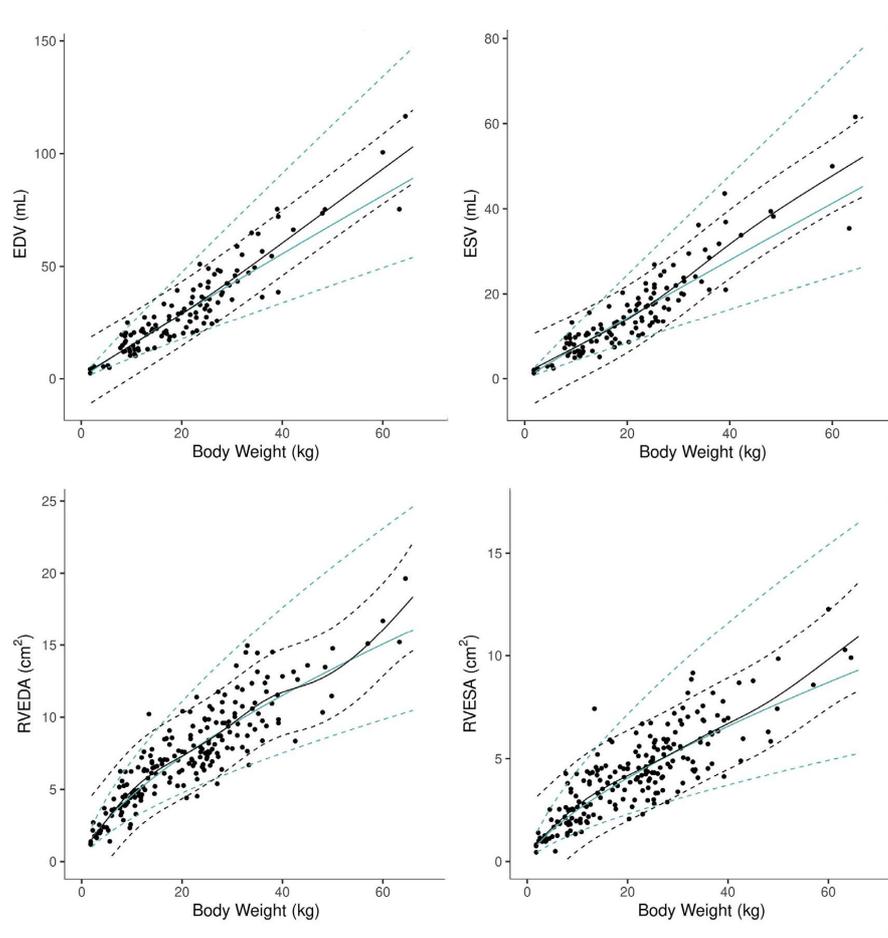
This study generates reference values for global and free wall right ventricular strain and RV 3D volume using a software that is especially designed for the RV. The number of dogs involved is larger than in previous studies.<sup>22,25</sup> As the RV becomes increasingly important in clinical evaluation of dogs with heart disease, it is currently more necessary to have reliable reference values available.

All variables showed a good repeatability, but only inter- and intraobserver measurement variability was evaluated in this study. This reflects only 1 component of variability what needs to be considered when thinking of variability and repeatability of these variables. As with all echocardiographic measurements, the quality depends largely on the experience and competence of the investigator. The echocardiographic examination should therefore be performed by a

**TABLE 1** Correlation coefficients derived by multiple linear regression analyses

|                | Bodyweight          |         | Age                 |         | Heart rate          |         |
|----------------|---------------------|---------|---------------------|---------|---------------------|---------|
|                | Partial correlation | P value | Partial correlation | P value | Partial correlation | P value |
| EDV            | 0.92                | <.001   | -0.16               | .08     | 0.02                | .81     |
| ESV            | 0.91                | <.001   | -0.10               | .03     | 0.05                | .6      |
| EF             | -0.18               | .5      | -0.18               | .05     | 0.01                | .93     |
| Free wall RVLS | 0.12                | .1      | 0.16                | .03     | -0.09               | .19     |
| Global RVLS    | 0.12                | .1      | 0.12                | .08     | -0.06               | .37     |
| TAPSE          | 0.65                | <.001   | -0.01               | .97     | 0.08                | .24     |
| RVEDA          | 0.88                | <.001   | -0.16               | .02     | -0.25               | <.001   |
| RVESA          | 0.84                | <.001   | -0.07               | .35     | -0.25               | <.001   |
| FAC            | -0.29               | .04     | -0.03               | .86     | 0.39                | .01     |
| TVI S'         | 0.45                | <.001   | 0.07                | .33     | 0.28                | <.001   |

Abbreviations: EDV, 3D RV end-diastolic volume; EF, ejection fraction; ESV, 3D end-systolic volume; FAC, fractional area change; Free wall RVLS, free wall RV longitudinal strain; Global RVLS, global RV longitudinal strain; RVEDA, RV end-diastolic area; RVESA, RV end-systolic area; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; TVI S', tissue Doppler imaging-derived systolic myocardial velocity of the lateral tricuspid annulus.



**FIGURE 3** Comparison of the linear regression (blue lines) and the additive model (black lines) for each RV function index. Upper and lower prediction intervals and the means are displayed as dashed and solid lines, respectively. RV, right ventricle

well-trained cardiologist. Only FAC and ESV had CV higher than 10%. The sometimes poorly traceable endocardial borders in systole could explain the relatively low repeatability of ESV. This fact emphasizes once again how important a high image quality is for the generation of 3D loops.

Acquiring 3D volumes of the RV includes the entire RV, including inflow, outflow, and apical region, without being dependent on geometric assumptions. Therefore, it can be an important index for RV assessment in diseases that lead to RV volume or pressure overload or systolic dysfunction, such as PH.<sup>5-7</sup> The reduction in RV systolic function in dogs with PH might result in consequences for treatment or life expectancy. Also in dogs with myxomatous mitral valve disease, the RV function indices might serve as additional prognostic factors.<sup>1</sup> In human patients with arrhythmogenic right ventricular

cardiomyopathy (ARVC), RV free wall strain reduction is associated with structural disease progression and therefore with treatment and follow-up decisions.<sup>39</sup> In people with dilated cardiomyopathy (DCM), RV dysfunction results in poor clinical outcome.<sup>40</sup> Therefore, it is of clinical importance to be able to accurately determine the function and size of the RV.

Due to its special geometry, 3D images are particularly important for correct assessment of the RV. Echocardiographic methods used to calculate LV volumes, such as the Simpson's Method of Disks (SMOD) exclude the RV outflow tract and are therefore not recommended during routine assessment of the RV in humans.<sup>15</sup>

Two-dimensional or "speckle tracking" strain is a newer method that allows tissue tracking to occur in 2 dimensions. It allows global and regional strain to be measured using frame by frame tracking of

**TABLE 2** Results of linear regression analysis of allometric scaling using the formula:  $\log_{10} \text{Variable} = a + b * \log_{10} \text{BW}$ 

| RV function index | a      | b     | R <sup>2</sup> |
|-------------------|--------|-------|----------------|
| RVEDA             | -0.004 | 0.665 | 0.839          |
| RVESA             | -0.296 | 0.695 | 0.761          |
| TAPSE             | 0.790  | 0.285 | 0.521          |
| EDV               | 0.235  | 0.942 | 0.866          |
| ESV               | -0.095 | 0.962 | 0.852          |
| TVI S'            | -1.076 | 0.186 | 0.216          |

Note: a: constant, b: scaling exponent, and R<sup>2</sup>: coefficient of determination.

Abbreviations: EDV, 3D RV end-diastolic volume; ESV, 3D end-systolic volume; RV, right ventricle; RVEDA, RV end-diastolic area; RVESA, RV end-systolic area; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; TVI S', tissue Doppler imaging-derived systolic myocardial velocity of the lateral tricuspid annulus.

unique "speckles" within the myocardium produced by interference between scattered ultrasound waves. Free wall RVLS values were higher than global RVLS, which is consistent with other studies.<sup>3,41</sup> In humans, it is recommended to only use free wall RVLS as a default variable.<sup>42</sup> Although the ventricular septum contributes substantially to RV systolic function, it remains primarily a part of the LV.<sup>42</sup> Since some studies proved that free wall RVLS correlated better with RV EF obtained by MRI than global RVLS,<sup>41</sup> it might also be advisable in dogs to use the RV free wall for RVLS measurements for the assessment of systolic function of the RV. We evaluated only longitudinal strain measurements because the longitudinal axis seems to accurately reflect the global contractile function of the RV.<sup>43</sup> In general, a distinction can also be made between endocardial myocardial and epicardial strain measurements, related to the different layers of the cardiac walls. For several reasons, we took only endocardial strain measurements into consideration. First, there were practical reasons for this: the endocardial layer of the RV is the best to visualize and therefore most accurate to determine and follow over the cardiac cycle. Second, the RV differs from the LV in its wall structure: while the wall of the LV includes 3 layers, the RV consists only of 2 layers, the superficial (subepicardial) and the deep (subendocardial) layer.<sup>44</sup> The fibers of the superficial layer are arranged circumferentially and the fibers of the subendocardial layer are longitudinally aligned from base to apex. Additionally, the subendocardial layer contributes about 80% to the RV contraction.<sup>41,44</sup> In human medicine deformation of the endocardial layer is more important than in the other layers and that the level of endocardial strain detection by the software is probably the most important factor.<sup>45</sup> Therefore, longitudinal strain of the endocardial layer should accurately represent RV systolic function.

Technically, the endocardial layer is also the most suitable one to track and follow over the cardiac cycle.

In contrast to other studies, we observed no relationship between BW and strain measurements.<sup>3,22</sup> The calculated normal values of -20.8% for free wall and -18.3% for global RVLS are comparable to other studies in humans.<sup>46</sup> Also in dogs, similar results have been

found in the past: normal strain values of -19.0% ± 3.1 for free wall RVLS and -15.3% ± 2.7 for global RVLS have been published.<sup>3</sup> In another study, strain was normalized to BW and normal values between -20.2% and -24.7% for free wall RVLS were received.<sup>22</sup> It might be important that more negative strain value reflects better systolic function.

For EF, values above 42.1% were considered normal. This value is close to the normal value in human medicine, which is 45% for EF.<sup>16</sup> The lower normal value of 30% for FAC measurements is comparable with the results of other studies, where 41% ± 8<sup>3</sup> or 32% to 69%<sup>22</sup> were stated normal. In those studies, FAC was normalized to BW. Due to the very weak correlation and the visual inspection of the scatter plot, we decided against normalization in the present study. Our calculated normal value is comparable to human medicine, where it is also reported to be 35%.<sup>16</sup> The values of FAC measurements show a relatively high variance. This could be explained by easily occurring measurement deviations followed by differences in FAC values up to 5% to 15%.

For all other variables, weight-dependent PIs using allometric scaling were calculated and are shown in Table 3. Without calculations, cardiologists can quickly find out whether the dog is within the reference range.

This regression model is a widely accepted procedure in order to create reference values in dogs.<sup>33,34</sup> The regression model was more accurate than the additive model, because the latter model calculated especially in the lower weight segments too wide ranges of PIs, which could lead to false or inaccurate estimations in small dogs. However, the PIs must be interpreted with caution in larger dogs approximately >40 kg, since comparatively few dogs were included, and the regression model has therefore a wide range of normal PIs.

Additionally, upper respectively lower limits for normalized indices to bodyweight using the corresponding exponent were proposed. Cardiologists can therefore decide which approach to use.

Heart rate correlated positively with FAC and TVI S', while a negative correlation was found between HR and RVEDA and RVESA. This observation should be considered in dogs with high or low HRs.

Area measurements such as RVEDA correlated best with BSA and that is consistent with results from previous studies.<sup>5,47</sup> Vezzosi et al therefore proposed the RVEDA index, as already used in human medicine.<sup>5</sup>

In order to obtain accurate measurements, it is very important to avoid foreshortening of the RV, as this can lead to incorrect measurements. Therefore, a modified apical 4-chamber view optimized for the RV should be used, if right heart disease is suspected.

There are several limitations of the present study. First, there is no follow-up available of the examined dogs and no blood pressure measurements were performed. Therefore, it cannot be excluded that the dogs will develop heart disease during their lifetime. Second, although a comparatively large number of dogs was included to generate the PIs in the present study, an even larger number would certainly provide a higher representation of the broader dog population, especially at the upper and lower edges of the weight ranges. The

TABLE 3 95% prediction intervals for EDV, ESV, TAPSE, RVEDA, RVESA, and TVI S' of the right ventricle for dogs of varying weights

| Body weight (kg) | EDV (mL)             | ESV (mL)            | TAPSE (mm)          | RVEDA (cm <sup>2</sup> ) | RVESA (cm <sup>2</sup> ) | TVI S' (m/s)        |
|------------------|----------------------|---------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------|
| 2                | 3.3 (1.97-5.53)      | 1.57 (0.9-2.73)     | 7.51 (5.03-11.22)   | 1.57 (1.02-2.42)         | 0.82 (0.46-1.46)         | 9.54 (5.67-16.05)   |
| 4                | 6.35 (3.84-10.5)     | 3.05 (1.77-5.26)    | 9.15 (6.15-13.6)    | 2.49 (1.62-3.82)         | 1.33 (0.75-2.35)         | 10.85 (6.49-18.14)  |
| 6                | 9.3 (5.65-15.31)     | 4.5 (2.63-7.72)     | 10.27 (6.91-15.24)  | 3.26 (2.13-5)            | 1.76 (0.99-3.11)         | 11.7 (7.01-19.51)   |
| 8                | 12.2 (7.43-20.03)    | 5.94 (3.47-10.16)   | 11.14 (7.51-16.52)  | 3.95 (2.58-6.04)         | 2.15 (1.21-3.79)         | 12.34 (7.41-20.55)  |
| 10               | 15.05 (9.18-24.68)   | 7.36 (4.31-12.57)   | 11.87 (8.01-17.6)   | 4.58 (3-7)               | 2.51 (1.42-4.42)         | 12.86 (7.73-21.4)   |
| 12               | 17.87 (10.91-29.28)  | 8.78 (5.14-14.97)   | 12.5 (8.44-18.53)   | 5.17 (3.38-7.9)          | 2.84 (1.61-5.02)         | 13.3 (8-22.13)      |
| 14               | 20.67 (12.62-33.84)  | 10.18 (5.97-17.36)  | 13.06 (8.82-19.36)  | 5.73 (3.75-8.76)         | 3.17 (1.79-5.58)         | 13.69 (8.23-22.77)  |
| 16               | 23.44 (14.32-38.37)  | 11.58 (6.79-19.73)  | 13.57 (9.16-20.11)  | 6.26 (4.1-9.57)          | 3.47 (1.97-6.13)         | 14.04 (8.44-23.34)  |
| 18               | 26.19 (16-42.87)     | 12.96 (7.61-22.1)   | 14.03 (9.47-20.79)  | 6.77 (4.43-10.35)        | 3.77 (2.14-6.65)         | 14.35 (8.63-23.86)  |
| 20               | 28.92 (17.67-47.35)  | 14.35 (8.42-24.46)  | 14.46 (9.76-21.43)  | 7.26 (4.75-11.1)         | 4.06 (2.3-7.15)          | 14.63 (8.8-24.33)   |
| 22               | 31.64 (19.33-51.8)   | 15.73 (9.22-26.81)  | 14.86 (10.03-22.02) | 7.74 (5.06-11.82)        | 4.33 (2.46-7.64)         | 14.89 (8.95-24.77)  |
| 24               | 34.35 (20.98-56.24)  | 17.1 (10.03-29.16)  | 15.23 (10.28-22.57) | 8.2 (5.36-12.53)         | 4.6 (2.61-8.12)          | 15.13 (9.1-25.17)   |
| 26               | 37.04 (22.61-60.66)  | 18.47 (10.83-31.5)  | 15.58 (10.51-23.09) | 8.65 (5.66-13.22)        | 4.87 (2.76-8.59)         | 15.36 (9.23-25.55)  |
| 28               | 39.72 (24.24-65.07)  | 19.83 (11.62-33.84) | 15.91 (10.73-23.59) | 9.08 (5.94-13.88)        | 5.12 (2.9-9.04)          | 15.57 (9.36-25.91)  |
| 30               | 42.38 (25.86-69.46)  | 21.19 (12.42-36.18) | 16.23 (10.95-24.06) | 9.51 (6.22-14.54)        | 5.38 (3.05-9.49)         | 15.77 (9.48-26.25)  |
| 32               | 45.04 (27.47-73.84)  | 22.55 (13.21-38.51) | 16.53 (11.15-24.51) | 9.93 (6.49-15.18)        | 5.62 (3.19-9.93)         | 15.96 (9.59-26.57)  |
| 34               | 47.69 (29.08-78.21)  | 23.91 (14-40.84)    | 16.82 (11.34-24.94) | 10.33 (6.76-15.8)        | 5.86 (3.32-10.36)        | 16.14 (9.7-26.88)   |
| 36               | 50.33 (30.68-82.57)  | 25.26 (14.78-43.17) | 17.09 (11.52-25.35) | 10.73 (7.02-16.42)       | 6.1 (3.46-10.78)         | 16.32 (9.8-27.17)   |
| 38               | 52.96 (32.27-86.92)  | 26.61 (15.56-45.49) | 17.36 (11.7-25.75)  | 11.13 (7.27-17.02)       | 6.34 (3.59-11.19)        | 16.48 (9.89-27.45)  |
| 40               | 55.58 (33.85-91.25)  | 27.95 (16.34-47.81) | 17.61 (11.87-26.13) | 11.51 (7.52-17.62)       | 6.57 (3.72-11.6)         | 16.64 (9.99-27.72)  |
| 42               | 58.2 (35.43-95.58)   | 29.3 (17.12-50.13)  | 17.86 (12.03-26.5)  | 11.89 (7.77-18.2)        | 6.79 (3.84-12)           | 16.79 (10.08-27.98) |
| 44               | 60.8 (37.01-99.91)   | 30.64 (17.9-52.45)  | 18.1 (12.19-26.86)  | 12.27 (8.01-18.77)       | 7.02 (3.97-12.4)         | 16.94 (10.16-28.23) |
| 46               | 63.4 (38.57-104.22)  | 31.98 (18.67-54.76) | 18.33 (12.35-27.21) | 12.63 (8.25-19.34)       | 7.24 (4.09-12.79)        | 17.08 (10.24-28.47) |
| 48               | 66 (40.14-108.53)    | 33.31 (19.45-57.07) | 18.55 (12.49-27.54) | 13 (8.49-19.9)           | 7.45 (4.21-13.18)        | 17.21 (10.32-28.7)  |
| 50               | 68.59 (41.69-112.83) | 34.65 (20.22-59.39) | 18.77 (12.64-27.87) | 13.35 (8.72-20.45)       | 7.67 (4.34-13.56)        | 17.34 (10.4-28.93)  |
| 52               | 71.17 (43.25-117.12) | 35.98 (20.99-61.7)  | 18.98 (12.78-28.19) | 13.71 (8.95-20.99)       | 7.88 (4.45-13.94)        | 17.47 (10.47-29.15) |
| 54               | 73.75 (44.8-121.4)   | 37.31 (21.75-64)    | 19.18 (12.91-28.49) | 14.05 (9.18-21.53)       | 8.09 (4.57-14.31)        | 17.59 (10.54-29.36) |
| 56               | 76.32 (46.34-125.69) | 38.64 (22.52-66.31) | 19.38 (13.05-28.8)  | 14.4 (9.4-22.06)         | 8.3 (4.69-14.68)         | 17.71 (10.61-29.56) |
| 58               | 78.88 (47.88-129.96) | 39.97 (23.28-68.62) | 19.58 (13.18-29.09) | 14.74 (9.62-22.58)       | 8.5 (4.8-15.05)          | 17.83 (10.68-29.76) |
| 60               | 81.44 (49.42-134.23) | 41.29 (24.04-70.92) | 19.77 (13.3-29.38)  | 15.07 (9.84-23.1)        | 8.7 (4.92-15.41)         | 17.94 (10.74-29.96) |
| 62               | 84 (50.95-138.49)    | 42.62 (24.8-73.22)  | 19.95 (13.42-29.66) | 15.41 (10.05-23.61)      | 8.9 (5.03-15.77)         | 18.05 (10.81-30.15) |
| 64               | 86.55 (52.47-142.75) | 43.94 (25.56-75.53) | 20.13 (13.54-29.93) | 15.73 (10.26-24.12)      | 9.1 (5.14-16.12)         | 18.16 (10.87-30.33) |
| 66               | 89.1 (54-147.01)     | 45.26 (26.32-77.83) | 20.31 (13.66-30.2)  | 16.06 (10.48-24.62)      | 9.3 (5.25-16.48)         | 18.26 (10.93-30.51) |

Abbreviations: EDV, 3D RV end-diastolic volume; ESV, 3D end-systolic volume; RV, right ventricle; RVEDA, RV end-diastolic area; RVESA, RV end-systolic area; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; TVI S', tissue Doppler imaging-derived systolic myocardial velocity of the lateral tricuspid annulus.

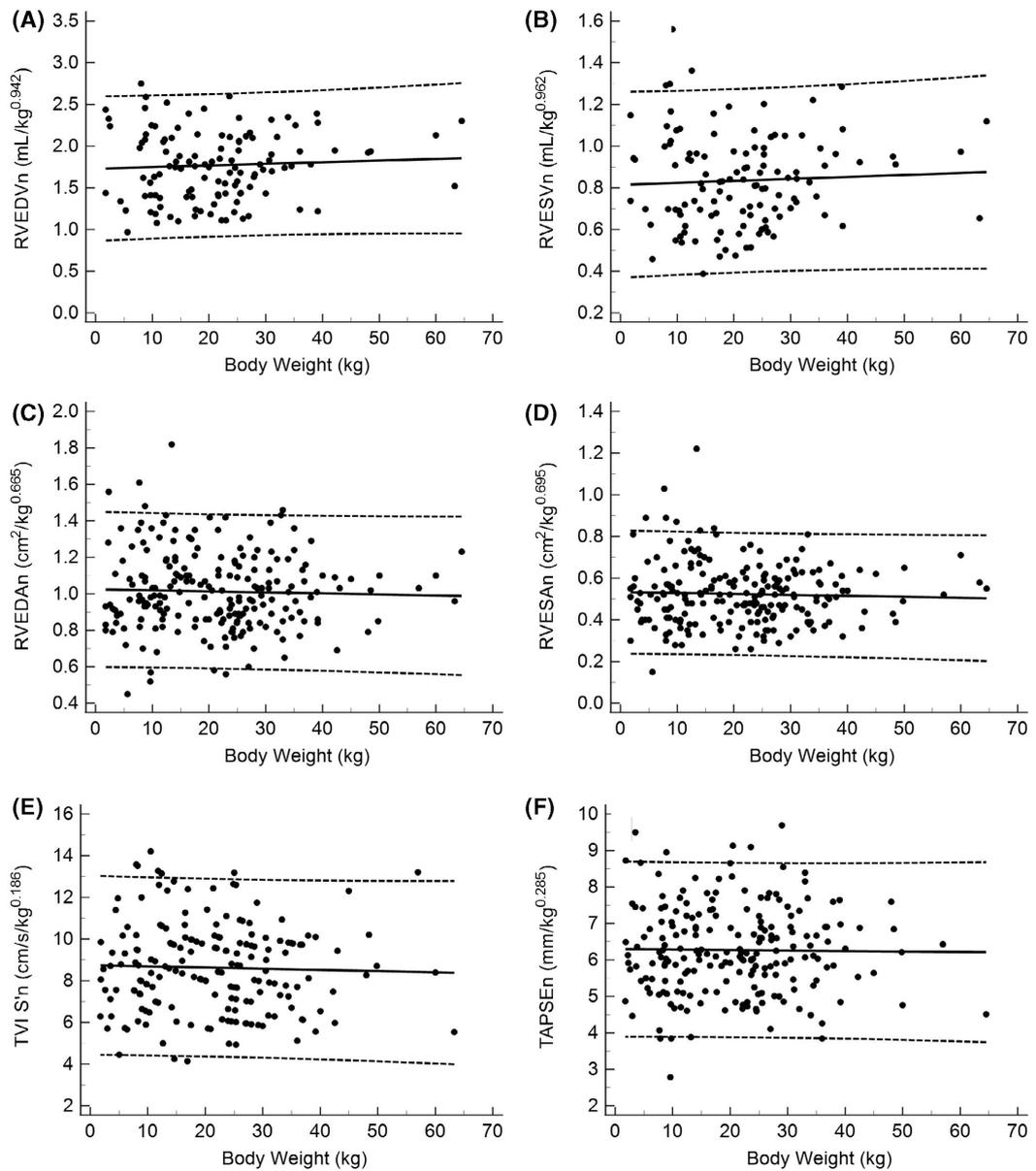
number of dogs used for 3D images was lower, as only 1 of our study centers had the equipment to acquire 3D images.

Third, the reference values generated with this particular software can only be compared to a limited extent to values of any other software and should not be used interchangeably. This primarily concerns strain and 3D volumes.

Even though 3D echocardiography seems to be a promising imaging method, it is not yet routinely used in veterinary medicine due to the requirement of special transducers and software.

Furthermore, 3D imaging offers only a limited temporal resolution. Especially when it comes to higher HRs, the frame rate reduces image resolution. This fact might be a problem in particular for smaller dogs with very high HRs. Another point is the susceptibility to interference with 3D echocardiography. Moving or panting of the dog can possibly result in poor spatial resolution and stitching artifacts.<sup>20</sup>

Further studies are needed to possibly use 3D volume and strain additionally to other variables for treatment decisions or as



**FIGURE 4** Scatter Plots and regression line (middle line) of the normalized RV indices using the calculated exponents. 95% prediction intervals are displayed (upper and lower lines). (A) End-diastolic volume normalized (EDVn); (B) End-systolic volume normalized (ESVn); (C) End-diastolic area normalized (EDAn); (D) End-systolic area normalized (ESAn); (E) Peak systolic tissue velocity normalized (TVI S'n); (F) Tricuspid annular plane systolic excursion normalized (TAPSEn). RV, right ventricle

prognostic factors for various diseases. Also, we did not include every RV function variable. Additional variables, such as right ventricular outflow tract fractional shortening, are useful when evaluating RV function.<sup>48</sup>

Some breeds, such as sighthounds or Doberman Pinschers, require their own breed-specific reference values for LV indices and it should be evaluated if breed specific PIs are also necessary for the RV.<sup>34,49-53</sup>

**ACKNOWLEDGMENT**

No funding was received for this study.

**CONFLICT OF INTEREST DECLARATION**

Authors declare no conflict of interest.

**OFF-LABEL ANTIMICROBIAL DECLARATION**

Authors declare no off-label use of antimicrobials.

**INSTITUTIONAL ANIMAL CARE AND USE COMMITTEE (IACUC) OR OTHER APPROVAL DECLARATION**

Approved by LMU Munich for all centers involved, number: 190-05-11-2019.

**HUMAN ETHICS APPROVAL DECLARATION**

Authors declare human ethics approval was not needed for this study.

**ORCID**

Tommaso Vezzosi  <https://orcid.org/0000-0001-8301-6582>

Rosalba Tognetti  <https://orcid.org/0000-0001-8449-9176>

Gerhard Wess  <https://orcid.org/0000-0002-6634-8072>

**REFERENCES**

- Chapel EH, Scansen BA, Schober KE, et al. Echocardiographic estimates of right ventricular systolic function in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med.* 2018;32:64-71.
- Le Tourneau T, Deswarte G, Lamblin N, et al. Right ventricular systolic function in organic mitral regurgitation: impact of biventricular impairment. *Circulation.* 2013;127:1597-1608.
- Morita T, Nakamura K, Osuga T, et al. The repeatability and characteristics of right ventricular longitudinal strain imaging by speckle-tracking echocardiography in healthy dogs. *J Vet Cardiol.* 2017;19:351-362.
- Saguner AM, Vecchiati A, Baldinger SH, et al. Different prognostic value of functional right ventricular parameters in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7:230-239.
- Vezzosi T, Domenech O, Costa G. Echocardiographic evaluation of the right ventricular dimension and systolic function in dogs with pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med.* 2018;32(5):1548-1548.
- Morita T, Nakamura K, Osuga T, et al. Right ventricular function and dyssynchrony measured by echocardiography in dogs with precapillary pulmonary hypertension. *J Vet Cardiol.* 2019;23:1-14.
- Visser LC, Wood JE, Johnson LR. Survival characteristics and prognostic importance of echocardiographic measurements of right heart size and function in dogs with pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med.* 2020;34:1379-1388.
- Sheehan F, Redington A. The right ventricle: anatomy, physiology and clinical imaging. *Heart.* 2008;94:1510-1515.
- Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, et al. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation.* 2008;117:1436-1448.
- Jenkins C, Chan J, Bricknell K, et al. Reproducibility of right ventricular volumes and ejection fraction using real-time three-dimensional echocardiography: comparison with cardiac MRI. *Chest.* 2007;131:1844-1851.
- Caputo GR, Tscholakoff D, Sechtem U, et al. Measurement of canine left ventricular mass by using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;148:33-38.
- Markiewicz W, Sechtem U, Kirby R, et al. Measurement of ventricular volumes in the dog by nuclear magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10:170-177.
- Fries RC, Gordon SG, Saunders AB, et al. Quantitative assessment of two- and three-dimensional transthoracic and two-dimensional transesophageal echocardiography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in normal canine hearts. *J Vet Cardiol.* 2019;21:79-92.
- Pariat R, Saelinger C, Strickland KN, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in dogs: reference values and impact of pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med.* 2012;26:1148-1154.
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography: endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:685-713.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:233-271.
- Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:183-193.
- Gopal AS, Chukwu EO, Iwuchukwu CJ, et al. Normal values of right ventricular size and function by real-time 3-dimensional echocardiography: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20:445-455.
- van der Zwaan HB, Geleijnse ML, McGhie JS, et al. Right ventricular quantification in clinical practice: two-dimensional vs. three-dimensional echocardiography compared with cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12:656-664.
- Sieslack AK, Dziallas P, Nolte I, et al. Quantification of right ventricular volume in dogs: a comparative study between three-dimensional echocardiography and computed tomography with the reference method magnetic resonance imaging. *BMC Vet Res.* 2014;10:242.
- Mondillo S, Galderisi M, Mele D, et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med.* 2011;30:71-83.
- Visser LC, Scansen BA, Schober KE, et al. Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in conscious healthy dogs: repeatability and reference intervals. *J Vet Cardiol.* 2015;17:83-96.
- Visser LC, Sintov DJ, Oldach MS. Evaluation of tricuspid annular plane systolic excursion measured by two-dimensional echocardiography in healthy dogs: repeatability, reference intervals, and comparison with M-mode assessment. *J Vet Cardiol.* 2018;20:165-174.
- Caivano D, Rishniw M, Birettoni F, et al. Transverse right ventricle strain and strain rate assessed by 2-dimensional speckle tracking echocardiography in dogs with pulmonary hypertension. *Vet Sci.* 2020;7:19.
- Chetboul V, Damoiseaux C, Lefebvre HP, et al. Quantitative assessment of systolic and diastolic right ventricular function by echocardiography and speckle-tracking imaging: a prospective study in 104 dogs. *J Vet Sci.* 2018;19:683-692.
- Locatelli C, Spalla I, Zanaboni AM, et al. Assessment of right ventricular function by feature-tracking echocardiography in conscious healthy dogs. *Res Vet Sci.* 2016;105:103-110.
- Thomas WP, Gaber CE, Jacobs GJ, et al. Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. *J Vet Intern Med.* 1993;7:247-252.
- Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Howell S, et al. Evaluation of right intraventricular dyssynchrony by two-dimensional strain

- echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:1028-1034.
29. Tamborini G, Marsan NA, Gripari P, et al. Reference values for right ventricular volumes and ejection fraction with real-time three-dimensional echocardiography: evaluation in a large series of normal subjects. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:109-115.
  30. Genovese D, Rashedi N, Weinert L, et al. Machine learning-based three-dimensional echocardiographic quantification of right ventricular size and function: validation against cardiac magnetic resonance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32:969-977.
  31. Tukey BH, John W. Exploratory data analysis. Addison-Wesley Publishing Company Reading, Mass. — Menlo Park, Cal., London, Amsterdam, Don Mills, Ontario, Sydney 1977, XVI, 688 S. *Biom J.* 1981;23:413-414.
  32. Fahrmeir L, Kneib T, Lang S. *Regression: Models, Methods and Applications.* Heidelberg, Germany: Springer Science & Business Media; 2013.
  33. Cornell C, Kittleson M, Torre P, et al. Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. *J Vet Intern Med.* 2004; 18:311-321.
  34. Esser LC, Borkovec M, Bauer A, et al. Left ventricular M-mode prediction intervals in 7651 dogs: population-wide and selected breed-specific values. *J Vet Intern Med.* 2020;34(6):2242-2252.
  35. CLSI and IFCC. *C28-A3 document; Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline—third edition;* 2008;28:1-76.
  36. Efron B, Tibshirani RJ. *An Introduction to the Bootstrap.* London: Taylor & Francis; 1994.
  37. Friedrichs KR, Harr KE, Freeman KP, et al. ASVCP reference interval guidelines: determination of de novo reference intervals in veterinary species and other related topics. *Vet Clin Pathol.* 2012;41:441-453.
  38. Wood SN. *Generalized Additive Models: An Introduction with R.* 2nd ed. London: CRC Press; 2017.
  39. Malik N, Win S, James CA, et al. Right ventricular strain predicts structural disease progression in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e015016.
  40. Schalla S, Jaarsma C, Bekkers SC, et al. Right ventricular function in dilated cardiomyopathy and ischemic heart disease: assessment with non-invasive imaging. *Neth Heart J.* 2015;23:232-240.
  41. Lee J-H, Park J-H. Strain analysis of the right ventricle using two-dimensional echocardiography. *J Cardiovasc Imaging.* 2018;26: 111-124.
  42. Badano LP, Kolas TJ, Muraru D, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19:591-600.
  43. Leather HA, Ama' R, Missant C, et al. Longitudinal but not circumferential deformation reflects global contractile function in the right ventricle with open pericardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 290:H2369-H2375.
  44. Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart.* 2006;92(suppl 1):i2-i13.
  45. Amzulescu MS, De Craene M, Langet H, et al. Myocardial strain imaging: review of general principles, validation, and sources of discrepancies. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20:605-619.
  46. Jones N, Burns AT, Prior DL. Echocardiographic assessment of the right ventricle—state of the art. *Heart Lung Circ.* 2019;28:1339-1350.
  47. Gentile-Solomon JM, Abbott JA. Conventional echocardiographic assessment of the canine right heart: reference intervals and repeatability. *J Vet Cardiol.* 2016;18:234-247.
  48. Caivano D, Rishniw M, Biretoni F, et al. Right ventricular outflow tract fractional shortening: an echocardiographic index of right ventricular systolic function in dogs with pulmonary hypertension. *J Vet Cardiol.* 2018;20:354-363.
  49. Wess G, Mäurer J, Simak J, et al. Use of Simpson's method of disc to detect early echocardiographic changes in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med.* 2010;24:1069-1076.
  50. della Torre PK, Kirby AC, Church DB, et al. Echocardiographic measurements in greyhounds, whippets and Italian greyhounds—dogs with a similar conformation but different size. *Aust Vet J.* 2000;78: 49-55.
  51. Seckerdieck M, Holler P, Smets P, et al. Simpson's method of discs in Salukis and Whippets: echocardiographic reference intervals for end-diastolic and end-systolic left ventricular volumes. *J Vet Cardiol.* 2015; 17:271-281.
  52. Jacobson JH, Boon JA, Bright JM. An echocardiographic study of healthy Border Collies with normal reference ranges for the breed. *J Vet Cardiol.* 2013;15:123-130.
  53. Cunningham SM, Rush JE, Freeman LM, et al. Echocardiographic ratio indices in overtly healthy Boxer dogs screened for heart disease. *J Vet Intern Med.* 2008;22:924-930.

**How to cite this article:** Feldhütter EK, Domenech O, Vezzosi T, et al. Echocardiographic reference intervals for right ventricular indices, including 3-dimensional volume and 2-dimensional strain measurements in healthy dogs. *J Vet Intern Med.* 2022;36(1):8-19. doi:10.1111/jvim.16331

## 2. Studie 2

Received: 28 December 2021 | Accepted: 7 July 2022

DOI: 10.1111/jvim.16496

STANDARD ARTICLE

Journal of Veterinary Internal Medicine **ACVIM**  
 American College of Veterinary Internal Medicine  
 Open Access

# Right ventricular size and function evaluated by various echocardiographic indices in dogs with pulmonary hypertension

Elisabeth K. Feldhütter<sup>1</sup> | Oriol Domenech<sup>2</sup> | Tommaso Vezzosi<sup>2,3</sup>  |  
 Rosalba Tognetti<sup>3</sup>  | Jenny Eberhard<sup>1</sup> | Jana Friederich<sup>1</sup> | Gerhard Wess<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Clinic of Small Animal Medicine, LMU University, Munich, Germany

<sup>2</sup>Anicura Istituto Veterinario Novara, Novara, Italy

<sup>3</sup>Department of Veterinary Sciences, University of Pisa, Pisa, Italy

### Correspondence

Gerhard Wess, Clinic of Small Animal Medicine, LMU University, Veterinaerstr. 13, 80539 Munich, Germany.  
 Email: gwess@lmu.de

### Abstract

**Background:** Three-dimensional (3D) echocardiography and 2-dimensional (2D) strain measurements of the right ventricle (RV) are important indices in humans with pulmonary hypertension (PH) and need further evaluation in dogs with PH.

**Objectives:** To evaluate various RV size and function indices in dogs with PH and to examine differences between pre- and postcapillary PH.

**Animals:** A total of 311 client-owned dogs: 100 dogs with PH, 31 with postcapillary and 69 with precapillary PH, and 211 healthy control dogs.

**Methods:** Retro- and prospective, multicenter study. Size and function of the RV was determined using several indices, derived using dedicated RV software, including 3D RV end-diastolic volume (EDVn), end-systolic volume (ESVn), ejection fraction, 2D global and free wall RV longitudinal strain (RVLS), end-diastolic area, end-systolic area, fractional area change, tricuspid annular plane systolic excursion, and tissue Doppler imaging-derived systolic myocardial velocity of the lateral tricuspid annulus (S'n).

**Results:** The EDVn (1.8 vs 2.5 mL/kg<sup>0.942</sup>,  $P < .01$ ) and ESVn (0.8 vs 1.2 mL/kg<sup>0.962</sup>,  $P < .001$ ) were significantly larger in the PH group compared to healthy controls. Free wall RVLS was decreased in dogs with severe PH compared to controls (−24% vs −29.6%,  $P < .001$ ). Dogs with precapillary PH had worse RV systolic function than dogs with postcapillary PH.

**Conclusion:** Three-dimensional echocardiography of the RV is a promising tool to detect RV changes in dogs with PH. Also, 2D strain measurements are able to detect decreased RV function and offer several advantages compared to conventional indices.

### KEYWORDS

canine, heart dimensions, postcapillary, precapillary, speckle-tracking echocardiography

**Abbreviations:** 2D, 2-dimensional; 3D, 3-dimensional; ACVIM, American College of Veterinary Internal Medicine; BW, body weight in kg; DTI, Doppler tissue imaging; EDV, RV end-diastolic volume; EF, ejection fraction; ESV, RV end-systolic volume; FAC, fractional area change; HR, heart rate; LA/Ao, left atrium-to-aorta ratio; LHD, left heart disease; LV, left ventricle; ml, milliliters; MMVD, myxomatous mitral valve disease; PAH, pulmonary arterial hypertension; PAP, pulmonary artery pressure; PDA, persistent ductus arteriosus; PG, pressure gradient; PH, pulmonary hypertension; RV, right ventricle; RVEDA, RV end-diastolic area; RVESA, RV end-systolic area; RVLS, right ventricular longitudinal strain; STE, speckle-tracking echocardiography; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; TDI S', tissue Doppler imaging-derived systolic myocardial velocity of the lateral tricuspid annulus; TRPG, tricuspid regurgitation pressure gradient; TTE, transthoracic echocardiography; v, velocity; VSD, ventricular septal defect.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

© 2022 The Authors. *Journal of Veterinary Internal Medicine* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American College of Veterinary Internal Medicine.

## 1 | INTRODUCTION

Pulmonary hypertension (PH) is defined by abnormally increased pressure within the pulmonary vasculature.<sup>1</sup> By definition, PH is present when the systolic blood pressure in the pulmonary system exceeds 30 mm Hg.<sup>2-5</sup> In human medicine, there are 5 different types of PH according to its origin, because several underlying diseases can lead to this condition.<sup>6</sup> Recently, this classification was adapted to veterinary medicine, resulting in 6 groups of PH: Group 1, pulmonary arterial hypertension (PAH); group 2, secondary to left-sided heart disease (LHD); group 3, respiratory disease/hypoxia; group 4, pulmonary thromboembolism; group 5, parasitic disease and group 6, multifactorial disorders or those of unclear mechanism.<sup>1</sup> Furthermore, a simpler classification can be made into postcapillary PH as a result of LHD (group 2) and precapillary PH (all other groups).<sup>1,5</sup>

Right heart catheterization remains the gold standard to diagnose PH,<sup>7</sup> but transthoracic echocardiography represents a less invasive and feasible method in humans and dogs.<sup>5,8</sup> Chronic PH can lead to right ventricular (RV) dilatation as well as RV dysfunction and dyssynchrony.<sup>9,10</sup> Several indices can be used to evaluate RV function, such as tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)<sup>11</sup> or peak systolic annular velocity (*S'*) determined by tissue Doppler imaging (TDI).<sup>12</sup> Another feasible assessment for systolic function is strain measurement by speckle tracking technique. A recent study in veterinary medicine identified decreased systolic function using strain by speckle tracking and visible dyssynchrony in dogs with precapillary PH.<sup>13</sup>

A previous study showed that with increasing severity of PH there is also an increase in right heart size, measured by RV end-diastolic area (RVEDA) index.<sup>14</sup> Another method to assess RV function as well as RV size is 3D echocardiography, because the RV can be better evaluated without depending on geometric estimates. In human medicine, this method has been increasingly used to examine patients with PH,<sup>15-17</sup> identifying decreased RV ejection fraction (EF) and increased 3D end-diastolic volumes (EDV).<sup>15,17</sup>

Therefore, an aim of our study was to evaluate RV systolic function in dogs with various causes and severity of PH using the following variables: TAPSE, RV fractional area change (FAC), TDI-derived systolic myocardial velocity of the lateral tricuspid annulus (TDI *S'*), 2D free wall and global RV longitudinal strain (RVLS), RV end-systolic area (RVESA) by 2D echocardiography and RV EF and end-systolic volume (ESV) by 3D echocardiography.

In addition, volume load and size of the RV should be evaluated in dogs with PH. For this purpose, RV EDV by 3D echocardiography and RVEDA by 2D echocardiography were obtained. All mentioned indices should be further compared with recently published reference intervals. Our hypothesis was that systolic function of the RV will be decreased in patients with PH, and volume overload will occur.<sup>18</sup>

## 2 | MATERIALS AND METHODS

Our study was designed as a multicenter and prospective as well as retrospective analysis. Dogs were examined at 3 centers: the

Department of Veterinary Cardiology of the Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, at the Department of Veterinary Sciences of the University of Pisa and at the Anicura Istituto Veterinario Novara. The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of the Ludwig-Maximilians-Universität München (permission number 190-05-11-2019).

### 2.1 | Animals

All dogs underwent complete physical and echocardiographic assessment.

Pulmonary hypertension was defined as a tricuspid regurgitation pressure gradient (TRPG)  $\geq 36$  mm Hg, without evidence of RV outflow tract obstruction. The pressure gradient (PG) was determined by measuring the peak velocity (*v*) of the tricuspid regurgitation jets using continuous-wave Doppler by aligning the Doppler signal as parallel as possible to the blood flow and using a simplified Bernoulli equation ( $PG = 4 \times v^2$ ).

The severity of PH was determined based on this PG: if TRPG was between 36 and 50 mm Hg it was classified mild, if between 51 and 75 mm Hg it was considered moderate and if TRPG  $>75$  mm Hg it was considered severe PH.<sup>14,19,20</sup>

Patients with PH furthermore were classified into precapillary and postcapillary PH. Precapillary PH was defined as increased pulmonary artery pressure (PAP) with normal left atrial (LA) size, assuming that normal LA size also represents normal LA pressure. Referring to the recently published American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) Guidelines for PH in dogs, precapillary PH included PAH (eg, idiopathic, congenital cardiac shunts), PH caused by respiratory disease/hypoxia, thromboembolic PH, PH caused by parasitic disease (*Dirofilaria immitis*, *Angiostrongylus vasorum*) and PH with multifactorial or unclear mechanisms or both.<sup>1</sup>

Postcapillary PH was defined as increased PAP with increased LA pressure caused by LHD. Increased LA pressure was determined by unequivocal LA enlargement,<sup>1</sup> which in this case corresponds to a left atrium-to-aorta ratio (LA/Ao) in the short axis of  $\geq 1.7$ . Treatment with pimobendan was not an exclusion criterion.

The healthy control group consisted of dogs without any cardiac or systemic diseases based on echocardiography, physical examination and medical history.

### 2.2 | Conventional echocardiographic examination

Echocardiographic examination was performed using an ultrasound unit (Philips Epic 7, Vivid iq, GE Healthcare, Milano, Italy and Aplio 300, Canon Medical Systems Europe, Zoetermeer, Netherlands) by experienced board-certified cardiologists (GW, OD) or residents under their direct supervision (JF, JE, TV). Dogs were gently restrained in right and left lateral recumbency without sedation. The examination was terminated if the dogs showed severe defensive reactions. An ECG was recorded simultaneously and heart rate (HR) was monitored. As described, routine transthoracic 2D, M-

Mode and spectral and color flow Doppler echocardiography was performed.<sup>21</sup> Afterwards, the same trained cardiologist performed all offline measurements.

### 2.3 | Right ventricular size and systolic function

To determine the following indices correctly, the left apical 4-chamber view was adapted for optimized imaging of the RV.<sup>22</sup> Right ventricular FAC was determined by tracing the endocardial border from the tricuspid annulus along the free wall to the apex and back to the annulus along the interventricular septum at end-diastole (RVEDA) and end-systole (RVESA).<sup>22</sup> Because the area variables correlate with body surface area as recently described,<sup>18</sup> they were indexed to body weight (BW) as follows:  $RVEDAn = RVEDA/BW^{0.665}$  and  $RVESAn = RVESA/BW^{0.695}$ . The percentage RV FAC was calculated using the following formula:  $FAC (\%) = (end-diastolic\ area - end-systolic\ area) \div end-diastolic\ area \times 100$ .<sup>22</sup>

The TAPSE was measured from an M-mode recording as previously described<sup>11,18,23,24</sup> (Figure 1) and indexed to BW as  $TAPSEn = TAPSE/BW^{0.285}$ .<sup>18</sup>

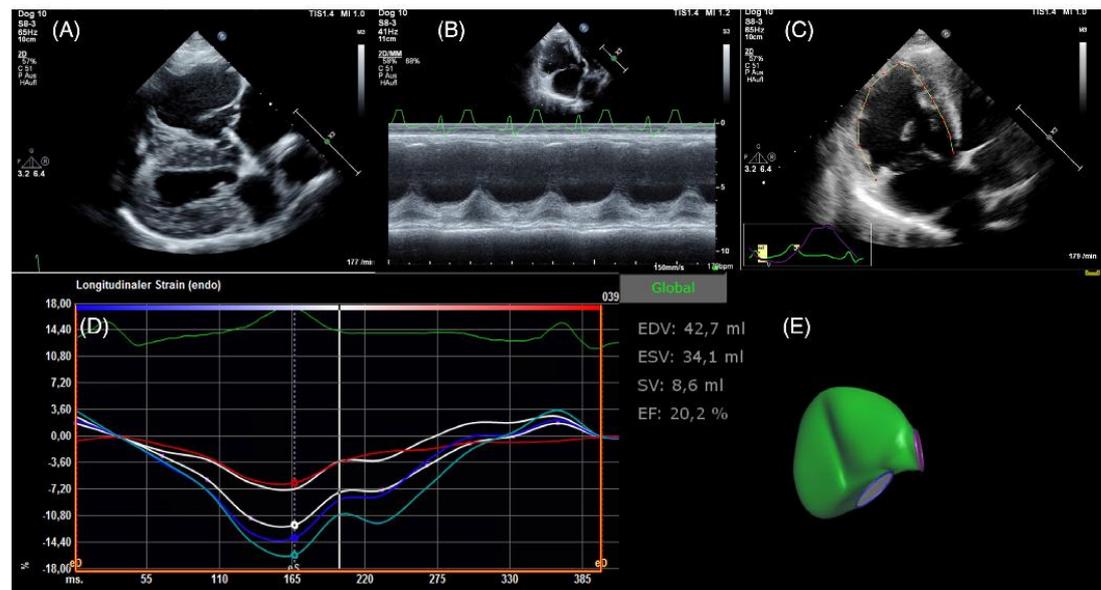
Peak systolic annular velocity (S') was measured using pulsed-wave TVI velocities of longitudinal myocardial motion at the lateral tricuspid annulus<sup>12,18,23</sup> and also indexed to BW as  $TVI\ S'n = TVI\ S'/BW^{0.186}$ .<sup>18</sup>

Two-dimensional strain measurements, expressing myocardial deformation, by speckle tracking echocardiography (STE) also were obtained using TomTec software (RV 2D cardiac performance analysis, Image Arena; Munich, Germany).<sup>9,18</sup> For 2D strain measurement imaging, frame rates from 65 to 181 Hz were used.

The RV was divided into free wall and septal segment and further subdivided into basal, middle and apical segments, respectively. Only strain curves of the endocardial layer were taken into consideration. Global RVLS was calculated by averaging peak longitudinal strain measurements of all 6 segments and free wall RVLS by averaging values of the 3 segments as previously described (Figure 1).<sup>13</sup>

Right ventricular 3D ESV and RV EF also were used as variables for systolic function of the RV, whereas RV 3D EDV represents size and volume load of the RV. Recording of 3D images only was available at 1 center (LMU Munich) because of technical requirements. To generate 3D images, a X5-1 and X7-2 matrix probe was used and ECG was recorded simultaneously. Harmonic imaging technique was used and imaging sector and elevation were kept as narrow as possible to optimize image quality. A single-beat examination was performed with frame rates from 40 to 63 Hz. Loops were recorded and RV volume was generated offline using TomTec software (4D RV-Function 2).

Right ventricular volumes were calculated as previously described.<sup>18</sup> The following anatomical landmarks were identified: LV and RV apex, center of the mitral and tricuspid valves, aortic valve leaflets in the LV outflow tract, and RV in short axis.



**FIGURE 1** Echocardiographic images of an 8-year-old Australian Shepherd suffering from moderate precapillary pulmonary hypertension. (A) Right parasternal long axis 4 chamber view with a severely dilated right heart. (B) Tricuspid annular plane systolic excursion by M-Mode measurements. (C) Tracing of the right ventricular (RV) endocardial border using speckle-tracking echocardiography. (D) The software generates strain curves of all 6 segments, here illustrated free wall RV longitudinal strain displaying a decreased RV function. (E) A 3D dynamic RV model including complete RV volume generated by the software

After automatic tracking of the endocardial borders by the software, a 3D dynamic RV model was generated (Figure 1).

Subsequently, complete RV volume was generated throughout the entire cardiac cycle and EDV, ESV, stroke volume (SV) and EF were determined as recently described.<sup>25</sup>

Because indexing to BW is also appropriate for volume variables, EDV and ESV were normalized as follows:  $EDV_n = EDV/BW^{0.942}$  and  $ESV_n = ESV/BW^{0.962}$ .<sup>18</sup>

### 3 | STATISTICAL ANALYSIS

All statistical analyses were performed using commercially available software (MedCalc for Windows, version 19.5.3, MedCalc Software, Ostend, Belgium and IBM SPSS statistics for Mac, version 28.0.1.1). A value of  $P < .05$  was considered significant.

A chi-squared test was used to compare categorical data. A Mann-Whitney test was performed to compare all PH-affected dogs with the healthy control group and to compare dogs that received pimobendan with those that did not. Subsequently, a Kruskal-Wallis test was used to compare the echocardiographic indices among the PH groups. If the Kruskal-Wallis test was positive, a Conover post-hoc test for pairwise comparison of subgroups was used.

Subsequently, the numbers of dogs exceeding the reference intervals were calculated.

Simple linear regression was performed to determine the relationship between free wall RVLS and TRPG, HR, sex and age. Multiple regression was used to evaluate independent predictors of free wall RVLS. Data were inspected visually for linearity, homoscedasticity and

multicollinearity to confirm that the conditions for linear regression were met.

To investigate a potential center effect, a random effect was added using a mixed model.<sup>26</sup>

### 4 | RESULTS

One-hundred dogs with PH and 211 healthy control dogs were included from October 2014 until July 2020 (Table 1). The group distribution, including the number of dogs at each center, is shown in Figure 2. The data of the healthy control group all was collected prospectively. Of the diseased dogs, 21 animals had been examined retrospectively. With a median age of 139.5 months, the PH group was significantly ( $P < .001$ ) older than the healthy control group, which had a median age of 54.0 months. Dogs with PH had significantly lower BW than the control group (median, 8.5 kg vs 21.6 kg,  $P < .001$ ). No sex differences were found between the control group and the PH group ( $P = .12$ ).

Regarding the severity of PH, 46 dogs suffered from severe PH, 30 from moderate PH and 24 dogs had mild PH. Postcapillary PH was present in 31 dogs, all affected by myxomatous mitral valve disease (MMVD). Sixty-nine dogs had precapillary PH, secondary to various underlying diseases: heartworm disease ( $n = 10$ ), angiostrongylosis ( $n = 3$ ), pulmonary fibrosis ( $n = 7$ ), congenital heart disease ( $n = 4$ ) including ventricular septal defect ( $n = 1$ ) and patent ductus arteriosus ( $n = 3$ ). In 41 dogs, no cause for PH could be found or the owner declined further investigation. A total of 23 dogs received pimobendan, of which 12 had precapillary PH and 11 had postcapillary PH.

**TABLE 1** Comparison of clinical and echocardiographic data in all dogs

|  | Control                       | n   | Precapillary PH                | n  | Postcapillary PH               | n  |
|--|-------------------------------|-----|--------------------------------|----|--------------------------------|----|
| Sex (male/female)                              | 86/125                        | 211 | 30/39                          | 69 | 21/10                          | 31 |
| Bodyweight (kg)                                | 21.6 (1.78-64.5)              | 211 | 9.4 (1.9-40) <sup>a</sup>      | 69 | 8 (2.5-24) <sup>a</sup>        | 31 |
| Age (months)                                   | 54 (12-169)                   | 211 | 141 (3-207) <sup>a</sup>       | 69 | 139 (6-225) <sup>a</sup>       | 31 |
| Heart rate (bpm)                               | 93 (40-240) <sup>b,c</sup>    | 211 | 127 (55-158) <sup>a,c</sup>    | 69 | 148 (101-205) <sup>a,b</sup>   | 31 |
| Pimobendan                                     |                               | 0   |                                | 12 |                                | 11 |
| TRPG (mm Hg)                                   | -                             | -   | 73.8 (35-148.8)                | 69 | 62.3 (34-100)                  | 31 |
| RVEDAn (cm <sup>2</sup> /kg <sup>0.665</sup> ) | 1 (0.5-1.8) <sup>b,c</sup>    | 211 | 1.2 (0.7-2) <sup>a</sup>       | 67 | 1.3 (0.6-2) <sup>a</sup>       | 30 |
| RVESAn (cm <sup>2</sup> /kg <sup>0.695</sup> ) | 0.5 (0.2-1.2) <sup>b,c</sup>  | 211 | 0.6 (0.3-1.7) <sup>a</sup>     | 67 | 0.6 (0.3-1.3) <sup>a</sup>     | 30 |
| FAC (%)  | 43.6 (23.2-63) <sup>c</sup>   | 211 | 44 (6.3-65.5) <sup>c</sup>     | 67 | 51.4 (5.8-72.3) <sup>a,b</sup> | 30 |
| TAPSEn (mm/kg <sup>0.285</sup> )               | 6.2 (2.8-9.7) <sup>b,c</sup>  | 206 | 5.4 (2.5-11.3) <sup>a,c</sup>  | 47 | 9.1 (5.6-12.9) <sup>a,b</sup>  | 18 |
| TVI S'n (cm/s/kg <sup>0.186</sup> )            | 8.5 (4.1-14.2)                | 188 | 7.8 (3.7-17.6)                 | 40 | 8.8 (6.3-13.8)                 | 12 |
| Free wall RVLS × -1 (%)                        | 29.7 (17.5-51.6) <sup>b</sup> | 206 | 23.4 (6.4-38.7) <sup>a,c</sup> | 69 | 32.2 (20.9-55.1) <sup>b</sup>  | 31 |
| Global RVLS × -1 (%)                           | 26 (13.1-46.2) <sup>b</sup>   | 206 | 20.1 (6.6-33) <sup>a,c</sup>   | 69 | 26.5 (15.4-51.4) <sup>b</sup>  | 31 |

Note: Data are expressed as median (min-max).

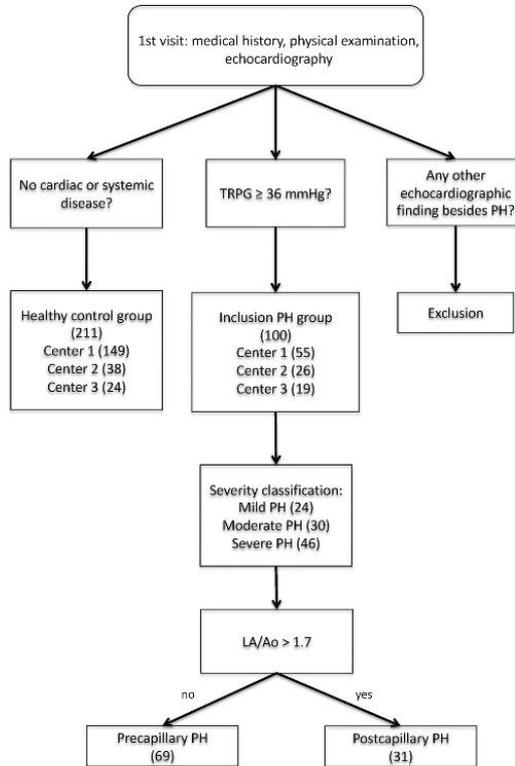
Abbreviations: EDV, 3D RV end-diastolic volume; EF, ejection fraction; ESV, 3D end-systolic volume; FAC, fractional area change; free wall RVLS, free wall RV longitudinal strain; global RVLS, global RV longitudinal strain; RVEDA, RV end-diastolic area; RVESA, RV end-systolic area; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; TVI S', tissue Doppler imaging-derived systolic myocardial velocity of the lateral tricuspid annulus.

<sup>a</sup> $P < .05$  compared to control.

<sup>b</sup> $P < .05$  compared to precapillary PH.

<sup>c</sup> $P < .05$  compared to postcapillary PH.

When comparing RV size indices between healthy and diseased dogs, EDVn (1.8 vs 2.5 mL/kg<sup>0.942</sup>, *P* < .01) and RVEDAn (1.0 vs 1.2 cm<sup>2</sup>/kg<sup>0.665</sup>, *P* < .001) were significantly larger in the PH group compared to the control group.



**FIGURE 2** Study structure flowchart. The number of dogs indicated. The severity classification of pulmonary hypertension (PH) was determined based on tricuspid regurgitation pressure gradient (TRPG): 36 to 50 mm Hg mild PH, 51 to 75 mm Hg moderate PH, TRPG >75 mm Hg severe PH

An analysis of the subgroups with different severity stages of PH and between pre- and post-capillary PH was not performed for the 3D variables (EDV, ESV, and EF) because group sizes were too small. When considering the severity of PH for the remaining variables, RVEDAn differed significantly between severe and moderate PH compared to healthy control dogs (*P* < .001, Table 2). No significant differences were found between pre- and post-capillary PH regarding RVEDAn (*P* = .97, Table 1).

Considering RV systolic function, the following variables differed significantly between control group and PH group: ESVn (0.8 vs 1.2 mL/kg<sup>0.962</sup>, *P* < .001), RVESAn (0.5 vs 0.6 cm<sup>2</sup>/kg<sup>0.695</sup>, *P* < .001), free wall RVLS (−29.7 vs −26.8%, *P* < .001) and global RVLS (−26 vs −21.5%, *P* < .001). On the other hand, TAPSEn (6.2 vs 6.1, *P* = .81), TVI S'n (8.5 vs 8.1 cm/s/kg<sup>0.186</sup>, *P* = .71), EF (50 vs 48.2%, *P* = .05) and FAC (43.6 vs 47.3, *P* = .08) were not significantly different between diseased and healthy controls.

Considering RVESAn, significant differences were found between moderately and severely diseased animals, as well as between healthy and severely diseased animals, respectively (*P* < .001). Free wall RVLS had significantly fewer negative values, which corresponds to poorer systolic function in dogs with severe PH compared to controls (*P* < .001, Figure 3). Global RVLS was decreased in dogs with mild, moderate and severe PH compared to healthy dogs, as well as between moderate and severe PH, respectively (*P* < .001). The remaining variables FAC (*P* = .06), TAPSEn (*P* = .42), and TVI S'n (*P* = .72) were not show significantly different among the individual severity groups (Table 2).

When comparing pre- and post-capillary PH regarding systolic function indices (Table 1), free wall RVLS and global RVLS had significantly fewer negative values (poorer systolic function) in dogs with precapillary PH compared to dogs with postcapillary PH (*P* < .001, respectively).

The TAPSEn also was significantly lower in dogs with precapillary PH compared to postcapillary PH (*P* < .001). When dogs with precapillary PH were considered as a separate group, patients with moderate and severe PH had significantly lower TAPSEn than healthy dogs (*P* = .02).

Results for RVESAn (*P* = .38), FAC (*P* = .06), and TVI S'n (*P* = .18) did not differ significantly between pre- and post-capillary PH.

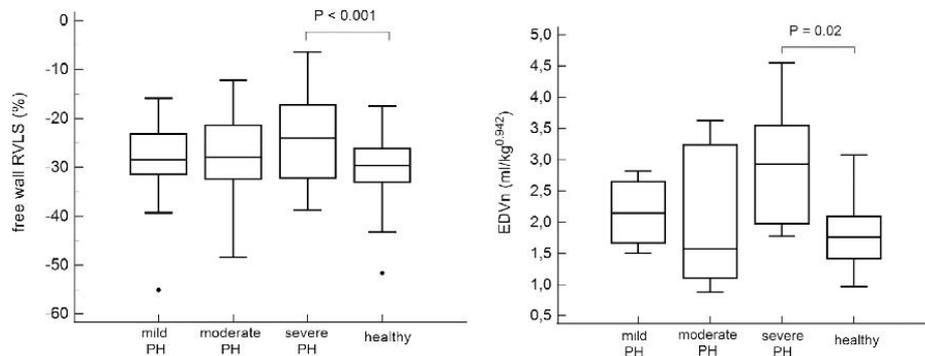
**TABLE 2** Comparison of echocardiographic indices between various severity groups of PH and healthy controls

|  | Control          | <i>n</i> | Mild PH                       | <i>n</i> | Moderate PH                | <i>n</i> | Severe PH                        | <i>n</i> |
|--|------------------|----------|-------------------------------|----------|----------------------------|----------|----------------------------------|----------|
| RVEDAn (cm <sup>2</sup> /kg <sup>0.665</sup> ) | 1 (0.5-1.8)      | 211      | 1.1 (0.8-1.5)                 | 23       | 1.2 (0.6-2.0) <sup>a</sup> | 29       | 1.4 (0.8-2) <sup>a</sup>         | 45       |
| RVESAn (cm <sup>2</sup> /kg <sup>0.695</sup> ) | 0.5 (0.2-1.2)    | 211      | 0.5 (0.3-0.8)                 | 23       | 0.6 (0.3-1.7)              | 29       | 0.7 (0.4-1.5) <sup>a,c</sup>     | 45       |
| FAC (%)  | 43.6 (23.2-63)   | 211      | 50.4 (29-72.2)                | 23       | 50 (5.8-67.7)              | 29       | 49 (6.3-66.2)                    | 45       |
| TAPSEn (mm/kg <sup>0.285</sup> )               | 6.2 (2.8-9.7)    | 206      | 7.2 (4.7-11.4)                | 11       | 6.1 (2.7-12.9)             | 21       | 5.8 (2.5-10.8)                   | 33       |
| TVI S'n (cm/s/kg <sup>0.186</sup> )            | 8.5 (4.1-14.2)   | 188      | 8.2 (6.4-17.9)                | 10       | 8.8 (4.5-11.1)             | 14       | 7.8 (3.7-14.3)                   | 27       |
| Free wall RVLS × −1 (%)                        | 29.7 (17.5-51.6) | 206      | 28.4 (16-55.1)                | 24       | 28 (12.2-48.4)             | 29       | 24 (6.4-38.7) <sup>a</sup>       | 46       |
| Global RVLS × −1 (%)                           | 26 (13.1-46.2)   | 206      | 23.9 (11.4-51.4) <sup>a</sup> | 24       | 23.1 (8-38.1) <sup>a</sup> | 29       | 19.2 (6.6-33.1) <sup>a,b,c</sup> | 46       |

<sup>a</sup>*P* < .05 compared to control group.

<sup>b</sup>*P* < .05 compared to mild PH.

<sup>c</sup>*P* < .05 compared to moderate PH.



**FIGURE 3** Box-and-whisker plots for free wall right ventricular longitudinal strain and end-diastolic volume, comparing different stages of pulmonary hypertension (PH). Significant differences in dogs with severe PH compared to healthy controls

**TABLE 3** Comparison between the recently published lower and upper limits for healthy dogs and the diseased dogs from this study

| Lower or upper limits                             | Number of cases (percentage), precapillary PH/postcapillary PH | Mild PH | Moderate PH | Severe PH |
|---|--|---------|-------------|-----------|
| EDVn > 2.5 mL/kg <sup>0.942</sup>                 | 8 of 16 (50%), 5/3   | 1       | 3           | 4         |
| ESVn > 1.2 mL/kg <sup>0.962</sup>                 | 8 of 16 (50%), 6/2   | 2       | 3           | 3         |
| EF < 42.1%  | 5 of 16 (31%), 5/0   | 1       | 3           | 1         |
| RVEDAn > 1.4 cm <sup>2</sup> /kg <sup>0.665</sup> | 33 of 97 (34%), 24/9   | 1       | 9           | 23        |
| RVESAn > 1.2 cm <sup>2</sup> /kg <sup>0.695</sup> | 19 of 97 (20%), 17/2   | 0       | 6           | 13        |
| FAC < 30%   | 14 of 97 (14%), 12/2   | 1       | 4           | 9         |
| TAPSEn < 4.5 mm/kg <sup>0.285</sup>               | 9 of 65 (13%), 9/0   | 0       | 3           | 6         |
| TVI S'n (cm/s/kg <sup>0.186</sup> )               | 5 of 52 (10%), 5/0   | 0       | 1           | 4         |
| Free wall RVLS × -1 > -20.8%                      | 28 of 100 (28%), 27/0  | 2       | 7           | 18        |
| Global RVLS × -1 > -18.3%                         | 32 of 100 (32%), 29/3  | 6       | 6           | 20        |

Note: The number of dogs with PH below or above the normal limits and whether they have pre- or postcapillary PH is indicated. Also, the severity of PH is presented. Data are expressed as numbers (percentage).

Results comparing the variables in the PH dogs with the recently published upper and lower limits<sup>18</sup> for healthy dogs are summarized in Table 3. The results emphasize that mainly dogs with precapillary PH exceed the upper or fall below the lower limits and therefore suffer from decreased systolic function (free wall and global RVLS, TAPSE, FAC, TVI S', EF, ESV, and RVESA). The decreased systolic function mainly affects animals with more severe PH.

Visual inspection of model assumptions showed that conditions of linear regression were met. Simple linear regression identified a significant, but weak positive correlation between free wall RVLS and TRPG ( $R^2 = 0.1, P < .01$ ) and age ( $R^2 = .01$ ). Heart rate and sex did not correlate with free wall RVLS ( $R^2 < .01, P = .47$  and  $R^2 < .001, P = .63$ , respectively). In the multiple regression, only TRPG remained as independent predictor of free wall RVLS (regression coefficient  $b = 3.3, P < .01$ ). Age ( $P = .10$ ), sex ( $P = .94$ ) and HR ( $P = .33$ ) were not independent predictors of free wall RVLS.

The mixed model showed no notable center effect; only approximately 1.6% of the model variance was associated with the different centers, which indicates a negligible center effect.

Considering the diseased dogs, no significant differences were observed between dogs that received pimobendan and those that did not for any variable (Table 4).

## 5 | DISCUSSION

Multiple studies have shown that dogs with PH experience enlargement of the RV with increasing severity,<sup>13,14,27</sup> which is consistent with our findings in which RVEDAn was higher in moderate and severe PH dogs compared to healthy controls. This observation is consistent with the results of a previous study.<sup>14</sup> Additionally, our study showed that end-diastolic 3D RV volume, a relatively new variable in veterinary medicine, also confirms enlargement of the RV in

**TABLE 4** Comparison of echocardiographic variables in diseased dogs receiving pimobendan and not receiving pimobendan

|  | Pimobendan | No Pimobendan | P   |
|--|------------|---------------|-----|
| N cases  | 23         | 77            |     |
| TRPG (mm Hg)                                   | 64         | 71            | .3  |
| EDVn (mL/kg <sup>0.942</sup> )                 | 3.1        | 2             | .08 |
| ESVn (mL/kg <sup>0.962</sup> )                 | 1.5        | 1.2           | .13 |
| EF (%)   | 50.1       | 48            | .95 |
| RVEDAn (cm <sup>2</sup> /kg <sup>0.665</sup> ) | 1.2        | 1.2           | .23 |
| RVESAn (cm <sup>2</sup> /kg <sup>0.695</sup> ) | 0.6        | 0.6           | .28 |
| FAC (%)  | 51.6       | 47.2          | .95 |
| TAPSEn (mm/kg <sup>0.285</sup> )               | 7.2        | 6             | .4  |
| TVI S'n (cm/s/kg <sup>0.186</sup> )            | 8.1        | 8.1           | .9  |
| Free wall RVLS × -1 (%)                        | 30.1       | 25.5          | .27 |
| Global RVLS × -1 (%)                           | 25         | 21.2          | .10 |

Note: Data are expressed as median.

dogs with PH. These results are also consistent with studies of 3D volume in PH in humans.<sup>17,28</sup> Because of the relatively small number of dogs, no differences between the severity levels of PH for the 3D variables were investigated. Additional studies with a larger number of animals are needed for this purpose.

Systolic function of the RV also decreases in PH-affected dogs and humans, as various studies using several variables have already shown.<sup>13,27,29,30</sup> Our study identified increased RVESAn in moderately and severely diseased dogs, reflecting worse RV systolic function.

The TAPSEn was only decreased in dogs with precapillary PH, and only in moderately and severely diseased dogs. This result is similar to a previous study, where TAPSE normalized to BW was decreased in dogs with precapillary PH.<sup>13</sup> Another study found that TAPSEn was decreased in dogs with pre- and post-capillary PH,<sup>11</sup> but in this study the 2 groups were not observed separately, and no differentiation was made between pre- and post-capillary PH dogs.

The TVI S'n neither differed between healthy and diseased dogs, nor among severity groups or between pre- and post-capillary hypertension, which is consistent with previous results.<sup>13</sup> In contrast, another study found decreased peak myocardial velocity in systole with increasing TRPG.<sup>31</sup> A possible explanation is that TVI S' was not normalized to BW in the previous study,<sup>31</sup> and dogs with severe PH where significantly smaller than the dogs of the control group. However, various studies showed that TVI S' is weight-dependent and larger values are obtained with increasing BW.<sup>18,32</sup> Based on our results, we conclude that TVI S' is not a suitable variable to detect decreased RV function in dogs with PH.

We measured 2D strain as another variable for systolic function, using software designed specifically for the RV. Considering free wall and global RVLS, only dogs with precapillary PH had decreased strain values, with the exception of 3 dogs with postcapillary PH, which also had decreased global RVLS values. These results are consistent with a previous study,<sup>13</sup> in which dogs with precapillary PH also had decreased strain values. The RVLS of the free wall is of particular relevance here, because it reflects RV systolic function more accurately

than does global RVLS.<sup>33</sup> Another study has shown that the transverse strain of the RV, which was not investigated in our study, is also decreased in dogs with PH.<sup>34</sup> The main advantage of strain measurement using STE over conventional indices such as TAPSE or TVI S' is angular independence<sup>35</sup> and the possibility of evaluating the entire RV in >1 dimension and not only regional segments.<sup>18</sup> This feature may enable changes to be detected at an earlier stage. The only independent predictor of free wall RVLS was TRPG.

By assessing these parameters in clinical practice, any effects of PH on the heart can be determined, and thus cardiac function can be assessed. This information then can be useful when establishing prognoses or making treatment decisions.

The fact that dogs with postcapillary PH, suffering from MMVD, are not affected by systolic dysfunction can be explained as follows: in people with mitral valve prolapse it is known that RV systolic function predominantly depends on LV activity including septal function.<sup>36-38</sup> Because of ventricular interdependence, the RV free wall is moved toward the left during systole by LV contraction.<sup>36,39,40</sup> Moreover, animal experiments demonstrated that 20% to 40% of the generated RV systolic pressure and volume outflow result from LV contraction.<sup>40-42</sup> And even if the RV free wall is replaced by a noncontractile patch, circulation can be maintained by the septum as long as RV dilatation is not present.<sup>40,42</sup> Because dogs with MMVD usually have hyperkinetic septal motion,<sup>36,43</sup> it is reasonable that RV systolic function also can be maintained. This effect is lacking in dogs with systolic dysfunction (eg, dilated cardiomyopathy or precapillary PH). The decreased systolic function in precapillary PH also has a clinical impact on these dogs: decreased TAPSE is associated with shorter survival time in dogs suffering from PH not secondary to left heart disease.<sup>27</sup> The question is also whether the decreased systolic function has therapeutic consequences. Pimobendan, for instance, as a phosphodiesterase 3 inhibitor (PDE3i) with positive inotropic and systemic vasodilatory effects, can improve RV systolic function after a single PO dose in healthy dogs.<sup>44</sup> In contrast, another study showed that in dogs with severe PH (respiratory disease/hypoxia) survival time was not prolonged by the combination of sildenafil and pimobendan compared to treatment with sildenafil alone.<sup>45</sup> In this retrospective study, no standardized dosing regimen was used, and only dogs with respiratory disease as an underlying cause were included. A more recent study investigated the effect of a single IV dose of pimobendan in 5 beagle dogs with experimentally-induced precapillary PH.<sup>46</sup> The single dose improved LV and RV function based on various echocardiographic indices, a long-term effect was not investigated however.<sup>46</sup> The inotropic response to PDE3i may be decreased in the failing canine myocardium, as has been shown in previous studies.<sup>46,47</sup> Therefore, the efficacy in severe cases of PH still needs to be investigated.

In our study, no significant differences in RV function indices could be found between dogs treated with pimobendan and those that were not treated. We also did not have a standardized treatment regimen because it was not the primary objective of our study. Because there is no clear evidence of a beneficial effect of pimobendan in precapillary PH yet, the recent ACVIM consensus statement does not argue for or against its use.<sup>1</sup> The long-term effect of pimobendan in dogs with other causes of PH should be investigated using a consistent treatment regimen.

Our study had some limitations. First, the number of diseased animals with 3D images is limited. One reason is that the technical requirements for 3D echocardiography were only available at 1 center. Furthermore, 3D studies require excellent image quality and a high degree of patient compliance. Interfering factors such as panting or rapid movements can easily lead to inadequate image quality. Therefore, additional studies with larger numbers of animals with 3D images are needed to verify our results. Second, the number of animals used for the different variables varied considerably. This result can be explained by the fact that some dogs were evaluated retrospectively and not all of the necessary images were always recorded. Also, not all recordings were possible for every animal because of inadequate image quality. Third, because ours was a multicenter study, different investigators generated the images. Although each examiner was a trained cardiologist, small differences in imaging techniques, as well as the use of different echocardiography machines, cannot be excluded. Fourth, 23 dogs received pimobendan. As explained earlier, a long-term beneficial effect on RV systolic function in dogs with PH has not yet been demonstrated. Although we did not find significant differences in measurements between dogs that received and did not receive pimobendan, an effect of the PDE3i cannot be completely excluded. Fifth, the accuracy of using peak TRPG to diagnose PH and classify its severity has limited reliability.<sup>48-51</sup> Using echocardiography can lead to both under and overestimation of actual PAP, with underestimation being more common.<sup>48,49,52</sup> The latter occurs especially with inadequate quality of the TR jet flow profile<sup>48</sup> or when a severe increase in right atrial pressure is present.<sup>1</sup> Because of a lack of validated methods to estimate RA pressure in dogs, it is not recommended to add this variable to the calculated PG.<sup>1</sup> Another reason for possible underestimation is inaccuracy of the simplified Bernoulli equation. This limitation applies to blood flowing through an orifice of constant size with hardly any friction loss.<sup>48</sup> When considering changes in size throughout the cardiac cycle and severe regurgitation into an enlarged right atrium, the Bernoulli equation can lead to underestimation of true PAP.<sup>48,52</sup> Additionally, if decreased RV systolic function caused by severe PH is present, the TR velocity may be decreased leading again to an underestimation of the actual PAP.<sup>48</sup> Because of the uncertainties of indirect pressure determination described above, the ACVIM consensus statement no longer supports grade classification of PH using peak TRPG. Instead, the grading should be done based on clinical signs and outcome data from large longitudinal studies, which are not yet available.<sup>1</sup> For lack of alternatives, we decided to use conventional grading. Catheterization is the gold standard for differentiating between pre- and post-capillary PH.<sup>1</sup> Because of the invasive nature of this method, we relied on estimation by means of echocardiography. Mixed forms of PH thus may have possibly been omitted.

## 6 | CONCLUSION

Three-dimensional echocardiography of the RV seems to be a promising technique for detecting RV changes in dogs with PH. Also, 2D

strain measurements, especially free wall RVLS, can detect decreased RV function, possibly better than conventional measurements such as TVI S' or FAC, because the described disadvantages of these parameters are avoided. These factors might have consequences concerning treatment and prognosis in dogs with PH, which should be evaluated in future studies.

## ACKNOWLEDGMENT

No funding was received for this study.

## CONFLICT OF INTEREST DECLARATION

Authors declare no conflict of interest.

## OFF-LABEL ANTIMICROBIAL DECLARATION

Authors declare no off-label use of antimicrobials.

## INSTITUTIONAL ANIMAL CARE AND USE COMMITTEE (IACUC) OR OTHER APPROVAL DECLARATION

Approved by Ludwig Maximilians University Munich for all centers involved, number: 190-05-11-2019.

## HUMAN ETHICS APPROVAL DECLARATION

Authors declare human ethics approval was not needed for this study.

## ORCID

Tommaso Vezzosi  <https://orcid.org/0000-0001-8301-6582>

Rosalba Tognetti  <https://orcid.org/0000-0001-8449-9176>

Gerhard Wess  <https://orcid.org/0000-0002-6634-8072>

## REFERENCES

1. Reiner C, Visser LC, Kellihan HB, et al. ACVIM consensus statement guidelines for the diagnosis, classification, treatment, and monitoring of pulmonary hypertension in dogs. *J Vet Intern Med.* 2020;34:549-573.
2. Johnson L. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Clin Tech Small Anim Pract.* 1999;14:231-236.
3. Bach JF, Rozanski EA, MacGregor J, Betkowski JM, Rush JE. Retrospective evaluation of sildenafil citrate as a therapy for pulmonary hypertension in dogs. *J Vet Intern Med.* 2006;20:1132-1135.
4. Fleming E, Ettinger S. Pulmonary hypertension. *Compend Contin Educ Vet.* 2006;28:720-730.
5. Kellihan HB, Stepien RL. Pulmonary hypertension in dogs: diagnosis and therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2010;40:623-641.
6. Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:D42-D50.
7. Chemla D, Castelain V, Hervé P, et al. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2002;20:1314-1331.
8. Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26:1-14.
9. Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Howell S, et al. Evaluation of right intraventricular dyssynchrony by two-dimensional strain echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:1028-1034.
10. Gaynor SL, Maniar HS, Bloch JB, Steendijk P, Moon MR. Right atrial and ventricular adaptation to chronic right ventricular pressure overload. *Circulation.* 2005;112:212-218.

11. Pariat R, Saelinger C, Strickland KN, Beaufrère H, Reynolds CA, Vila J. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) in dogs: reference values and impact of pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med.* 2012;26:1148-1154.
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:233-271.
13. Morita T, Nakamura K, Osuga T, et al. Right ventricular function and dyssynchrony measured by echocardiography in dogs with precapillary pulmonary hypertension. *J Vet Cardiol.* 2019;23:1-14.
14. Vezzosi T, Domenech O, Costa G. Echocardiographic evaluation of the right ventricular dimension and systolic function in dogs with pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med.* 2018;32:1541-1548.
15. Di Bello V, Conte L, Delle Donne MG, et al. Advantages of real time three-dimensional echocardiography in the assessment of right ventricular volumes and function in patients with pulmonary hypertension compared with conventional two-dimensional echocardiography. *Echocardiography.* 2013;30:820-828.
16. Calcuttea A, Chung R, Lindqvist P, Hodson M, Henein MY. Differential right ventricular regional function and the effect of pulmonary hypertension: three-dimensional echo study. *Heart.* 2011;97:1004-1011.
17. Jone P-N, Schäfer M, Pan Z, et al. 3D echocardiographic evaluation of right ventricular function and strain: a prognostic study in paediatric pulmonary hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;19:1026-1033.
18. Feldhütter E, Domenech O, Vezzosi T, et al. Echocardiographic reference intervals for right ventricular indices, including 3D volume and 2D strain measurements in healthy dogs. *J Vet Intern Med.* 2022;36:8-19.
19. Borgarelli M, Abbott J, Braz-Ruivo L, et al. Prevalence and prognostic importance of pulmonary hypertension in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med.* 2015;29:569-574.
20. Visser LC, Im MK, Johnson LR. Diagnostic value of right pulmonary artery distensibility index in dogs with pulmonary hypertension: comparison with Doppler echocardiographic estimates of pulmonary arterial pressure. *J Vet Intern Med.* 2016;30:543-552.
21. Thomas WP, Gaber CE, Jacobs GJ, et al. Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. *J Vet Intern Med.* 1993;7:247-252.
22. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:685-713.
23. Visser LC, Scansen BA, Schober KE, Bonagura JD. Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in conscious healthy dogs: repeatability and reference intervals. *J Vet Cardiol.* 2015;17:83-96.
24. Gentile-Solomon JM, Abbott JA. Conventional echocardiographic assessment of the canine right heart: reference intervals and repeatability. *J Vet Cardiol.* 2016;18:234-247.
25. Genovese D, Rashedi N, Weinert L, et al. Machine learning-based three-dimensional echocardiographic quantification of right ventricular size and function: validation against cardiac magnetic resonance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32:969-977.
26. Fahrmeir L, Kneib T, Lang S. *Regression: Models, Methods and Applications.* Berlin: Springer Science & Business Media; 2013.
27. Visser LC, Wood JE, Johnson LR. Survival characteristics and prognostic importance of echocardiographic measurements of right heart size and function in dogs with pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med.* 2020;34:1379-1388.
28. Mocerì P, Duchateau N, Baudouy D, et al. Three-dimensional right-ventricular regional deformation and survival in pulmonary hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;19:450-458.
29. Hardegree EL, Sachdev A, Villarraga HR, et al. Role of serial quantitative assessment of right ventricular function by strain in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol.* 2013;111:143-148.
30. Maeder MT, Ehl NF. When the right is not doing right: the role of strain imaging in pulmonary arterial hypertension. *Can J Cardiol.* 2018;34:962-964.
31. Serres F, Chetboul V, Gouni V, Tissier R, Sampedrano CC, Pouchelon JL. Diagnostic value of echo-Doppler and tissue Doppler imaging in dogs with pulmonary arterial hypertension. *J Vet Intern Med.* 2007;21:1280-1289.
32. Killich M, Hartmann K, Wess G. Measuring myocardial velocity using tissue Doppler imaging in healthy dogs. *Tierarztl Prax Ausg K Klientiere Heimtiere.* 2011;39:69-78.
33. Leather HA, Ama' R, Missant C, Rex S, Rademakers FE, Wouters PF. Longitudinal but not circumferential deformation reflects global contractile function in the right ventricle with open pericardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290:H2369-H2375.
34. Caivano D, Rishniw M, Biretoni F, Petrescu VF, Porciello F. Transverse right ventricle strain and strain rate assessed by 2-dimensional speckle tracking echocardiography in dogs with pulmonary hypertension. *Vet Sci.* 2020;7:19.
35. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med.* 2011;30:71-83.
36. Poser H, Berlanda M, Monacoli M, Contiero B, Coltro A, Guglielmini C. Tricuspid annular plane systolic excursion in dogs with myxomatous mitral valve disease with and without pulmonary hypertension. *J Vet Cardiol.* 2017;19:228-239.
37. Schwarz K, Singh S, Dawson D, Frenneaux MP. Right ventricular function in left ventricular disease: pathophysiology and implications. *Heart Lung Circ.* 2013;22:507-511.
38. Le Toumeau T, Deswarte G, Lamblin N, et al. Right ventricular systolic function in organic mitral regurgitation: impact of biventricular impairment. *Circulation.* 2013;127:1597-1608.
39. Vitarelli A, Terzano C. Do we have two hearts? New insights in right ventricular function supported by myocardial imaging echocardiography. *Heart Fail Rev.* 2010;15:39-61.
40. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, et al. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation.* 2008;117:1436-1448.
41. Santamore WP, Dell'Italia LJ. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis.* 1998;40:289-308.
42. Hoffman D, Sisto D, Frater RW, et al. Left-to-right ventricular interaction with a noncontracting right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107:1496-1502.
43. Chetboul V, Tissier R. Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol.* 2012;14:127-148.
44. Visser LC, Scansen BA, Brown NV, Schober KE, Bonagura JD. Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in conscious healthy dogs following a single dose of pimobendan versus atenolol. *J Vet Cardiol.* 2015;17:161-172.
45. Murphy LA, Russell N, Bianco D, Nakamura RK. Retrospective evaluation of pimobendan and sildenafil therapy for severe pulmonary hypertension due to lung disease and hypoxia in 28 dogs (2007-2013). *Vet Med Sci.* 2017;3:99-106.
46. Morita T, Nakamura K, Osuga T, et al. Acute effects of intravenous pimobendan administration in dog models of chronic precapillary pulmonary hypertension. *J Vet Cardiol.* 2020;32:16-27.
47. Ohte N, Cheng C, Suzuki M, et al. The cardiac effects of pimobendan (but not amrinone) are preserved at rest and during exercise in conscious dogs with pacing-induced heart failure. *J Pharmacol Exp Therapeut.* 1997;282:23-31.

48. Soydan LC, Kellihan HB, Bates ML, et al. Accuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in a canine model of pulmonary hypertension. *J Vet Cardiol.* 2015;17:13-24.
49. Rich JD, Shah SJ, Swamy RS, Kamp A, Rich S. Inaccuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in patients with pulmonary hypertension: implications for clinical practice. *Chest.* 2011;139:988-993.
50. Janda S, Shahidi N, Gin K, Swiston J. Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2011;97:612-622.
51. Kellihan HB, MacKie BA, Stepien RL. NT-proBNP, NT-proANP and cTnI concentrations in dogs with pre-capillary pulmonary hypertension. *J Vet Cardiol.* 2011;13:171-182.
52. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:615-621.

**How to cite this article:** Feldhütter EK, Domenech O, Vezzosi T, et al. Right ventricular size and function evaluated by various echocardiographic indices in dogs with pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med.* 2022;1-10. doi:[10.1111/jvim.16496](https://doi.org/10.1111/jvim.16496)

## **IV. DISKUSSION**

### **1. Erstellen von Referenzwerten**

In der vorliegenden ersten Multicenter-Studie konnten erstmals Referenzwerte für 3D-Volumina des rechten Ventrikels erstellt werden. Für weitere Parameter wie Strain oder TAPSE wurde zum ersten Mal eine Software speziell für den rechten Ventrikel verwendet um Referenzwerte zu generieren. Die Anzahl der dafür verwendeten Tiere war dabei weitaus größer als in früheren Studien (VISSER et al., 2015b; CHETBOUL et al., 2018). Die beschriebenen Parameter dienen zum einen der Evaluation der Größe des rechten Ventrikels mittels EDV und RVEDA. Und zum anderen der Beurteilung der systolischen Funktion des rechten Ventrikels mittels ESV, EF, RVESA, FAC, TAPSE, TVI S' und RVLS der freien Wand und des globalen rechten Ventrikels. Da die Untersuchung des rechten Ventrikels immer mehr an Bedeutung gewinnt, ist es unerlässlich über validierte Referenzwerte zu verfügen, um eine objektive und zuverlässige Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion und Größe gewährleisten zu können.

#### **1.1. Vor- und Nachteile der Parameter**

Die zweidimensionalen Flächenparameter RVEDA, RVESA und FAC sind relativ einfach durchzuführen, setzen aber eine gute Bildqualität voraus, um die endokardialen Grenzen gut definieren zu können. Außerdem muss während der Ultraschalluntersuchung darauf geachtet werden, den rechten Ventrikel nicht zu verkürzen, da es ansonsten zur Unterschätzung der Flächen kommen kann. Zu den Vorteilen dieser Messungen gehören die relative Unabhängigkeit des Aufnahmewinkels und die Einbeziehung einer zusätzlichen Ebene für die Funktionsbewertung (d. h. Bewertung der radialen und longitudinalen Ebenen) (VISSER, 2017). Aufgrund der dargelegten geometrischen Besonderheiten des RV wird die Genauigkeit dieser Messmethode jedoch oft angezweifelt (RUDSKI et al., 2010; LANG et al., 2015).

Die eindimensionale TAPSE-Messung und die TVI S' mittels Gewebedoppler sind ebenfalls einfach und schnell zu generieren. Es konnte außerdem eine starke Korrelation zwischen invasiver Messung der rechtsventrikulären Funktion und TVI S' festgestellt werden (HORI et al., 2007), was einen klinischen Nutzen unterstützt. Beide Methoden bergen jedoch auch Nachteile. Dazu zählt die Abhängigkeit vom Aufnahmewinkel, was eine mögliche Fehlausrichtung des Cursors beinhaltet (VISSER, 2017). Außerdem wird

die systolische Funktion nur an einer bestimmten Position gemessen und nicht im gesamten rechten Ventrikel. Für TVI S' müssen außerdem die technischen Voraussetzungen eines Gewebedopplers gegeben sein und es werden hohe Frameraten sowie eine gute 2D-Bildqualität benötigt.

Zu den großen Vorteilen der Strain-Messung mittels STE gehören die Möglichkeit einer globalen und regionalen Funktionsbewertung sowie die Unabhängigkeit vom Aufnahmewinkel, im Gegensatz zu TAPSE oder TVI S' (VISSER, 2017). Diese Methode ist außerdem unabhängig von geometrischen Schätzungen der komplexen Geometrie des RV. Dafür ist eine sehr gute 2D-Bildqualität mit klarer Darstellung der endokardialen Grenzen sowie eine relativ zeitaufwendige Nachbearbeitungsanalyse notwendig (VISSER, 2017). Die technischen Voraussetzungen bzw. eine geeignete Software müssen gegeben sein, was heute in der allgemeinen kardiologischen Sprechstunde in der Tiermedizin noch nicht der Fall sein dürfte.

Der wohl größte Vorteil der 3D-Echokardiographie ist das vollständige Miteinbeziehen aller rechtsventrikulärer Strukturen, inklusive Ein- und Ausflusstrakt, sodass geometrische Schätzungen unnötig werden. Damit können die Volumina des rechten Ventrikels sehr viel akkurater bestimmt werden und somit eine bessere Aussage über die Volumenbelastung und Pumpleistung des RV getroffen werden. Dies schafft eine bessere Grundlage für Therapieentscheidungen und Prognosen (RUDSKI et al., 2010; FERNÁNDEZ-GOLFÍN und ZAMORANO, 2017). Echokardiographische Methoden zur Berechnung des LV-Volumens wie die Scheibchensummationsmethode nach Simpson (SMOD) schließen den rechtsventrikulären Ausflusstrakt aus und werden daher für den rechten Ventrikel nicht empfohlen (RUDSKI et al., 2010). Trotz zahlreicher Vorteile birgt die 3D-Echokardiographie auch einige Nachteile bzw. Limitationen: für 3D-Aufnahmen wird nicht nur ein spezieller Matrix-Schallkopf, sondern auch eine Software zur Analyse der Aufnahmen benötigt. Beides ist nicht standardmäßig in der Veterinärmedizin verfügbar und die Durchführung der Bildnachbearbeitung ist relativ zeitaufwendig. 3D-TTE neigt außerdem zu einer leichten Unterschätzung der Volumina im Vergleich zum Goldstandard MRT, was bei der Interpretation der Untersuchungsergebnisse sicherlich berücksichtigt werden sollte (RUDSKI et al., 2010). Die unterschätzten Resultate können durch die begrenzte zeitliche Auflösung erklärt werden, da die Definition der exakten Endsystole bzw. Enddiastole erschwert wird (MÜLLER et al., 1997). Ein weiterer Punkt ist die Störanfälligkeit bei der Verwendung der 3D-Echokardiographie. Bewegungen oder

Hecheln des Patienten können möglicherweise zu einer schlechten räumlichen Auflösung und sog. Stitching-Artefakten führen (SIESLACK et al., 2014). Diese „Nahtstellen“ entstehen, wenn die Datenakquisition aus verschiedenen Herzzyklen erfolgt.

## 1.2. Vergleich mit anderen Studien

Für einige Parameter existieren bereits Referenzwerte für den Hund. Als Normalwert für FAC hat diese Studie einen Wert größer oder gleich 30 % ergeben. Das ist mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar, in denen  $41 \% \pm 8$  oder 32 - 69 % als Normalwerte angegeben wurden (VISSER et al., 2015b; MORITA et al., 2017). In diesen Studien wurde die FAC auf das Körpergewicht normalisiert. Aufgrund der sehr schwachen Korrelation und der visuellen Inspektion des Streudiagramms lag in der vorliegenden Studie keine Indikation für eine Normalisierung vor. Der berechnete Normalwert ist ebenfalls vergleichbar mit der Humanmedizin, wo er mit 35 % angegeben wird (LANG et al., 2015). Die Werte der FAC-Messungen weisen eine relativ hohe Streuung auf. Dies könnte durch leicht auftretende Messabweichungen erklärt werden, die in Schwankungen von 5-15 % resultieren.

Flächenmessungen wie die RVEDA und RVESA korrelierten am besten mit der Körperoberfläche, was mit den Ergebnissen früherer Studien übereinstimmt (GENTILE-SOLOMON und ABBOTT, 2016; VEZZOSI et al., 2018a). Vezzosi et al. schlugen daher den RVEDA-Index vor, wie er bereits in der Humanmedizin verwendet wird (VEZZOSI et al., 2018a).

TAPSE korrelierten in der vorliegenden Studie am besten mit der Körperlänge, was ebenfalls mit bisherigen Ergebnissen einhergeht (VISSER et al., 2015b; VEZZOSI et al., 2018a; VISSER et al., 2018). Auch die angegebenen Referenzintervalle für die verschiedenen Gewichtsklassen der Hunde sind vergleichbar mit bisher veröffentlichten Referenzwerten (VISSER et al., 2015b).

TVI S' korrelierte weder mit Körpergewicht oder der Körperoberfläche noch mit der Körperlänge. Da es sich dabei auch nicht um eine Volumen- bzw. Flächenmessung oder um eine eindimensionale Messung handelt, ist dieses Ergebnis nicht überraschend. Der mittels allometrischer Skalierung berechnete Exponent von 0,186 ist dennoch vergleichbar mit dem errechneten Exponenten von Visser et al. von 0,233 (VISSER et al., 2015b).

Andere Autoren fanden eine Korrelation zwischen dem Körpergewicht des Hundes und

Strain (VISSER et al., 2015b; MORITA et al., 2017). In dieser Studie wurde keine signifikante Korrelation zwischen den Strain-Werten und dem Körpergewicht gefunden. Die berechneten Normalwerte von -20,8 % für die freie Wand und -18,3 % für die globale RVLS sind vergleichbar mit anderen Studien aus der Humanmedizin (JONES et al., 2019). Zu beachten ist hier, dass jeweils nur der untere Grenzwert als klinisch relevant anzusehen ist, da ein Überschreiten dieses Grenzwertes eine verminderte systolische Funktion darstellen würde. Bei Hunden wurden in der Vergangenheit teilweise ähnliche, teilweise abweichende Ergebnisse gefunden: Morita et al. veröffentlichten normale Strain-Werte von  $-19,0\% \pm 3,1$  für den RVLS der freien Wand und  $-15,3\% \pm 2,7$  für den globalen RVLS (MORITA et al., 2017), was durch die relativ große Standardabweichung zu unterschiedlichen Ergebnissen führt. Visser et al. normalisierten Strain bei Hunden auf das Körpergewicht und erhielten normale Werte zwischen  $-20,2\%$  und  $-24,7\%$  für die RVLS der freien Wand (VISSER et al., 2015b), was damit zu ähnlichen Ergebnissen wie in der vorliegenden Studie führt.

Wie auch in anderen Studien (VISSER et al., 2015b; CHETBOUL et al., 2018; VEZZOSI et al., 2018a) wurde auch in dieser Studie lediglich der longitudinale Strain ausgewertet, da dieser die kontraktile Funktion des RV am besten widerzuspiegeln scheint (LEATHER et al., 2006).

Generell kann außerdem eine Unterscheidung zwischen endokardialen, myokardialen und epikardialen Dehnungsmessungen, bezogen auf die verschiedenen Schichten der Herzwand, vorgenommen werden. Aus verschiedenen Gründen wurde in der vorliegenden Studie, im Gegensatz zu anderen Studien (VISSER et al., 2015b; CHETBOUL et al., 2018), jedoch nur der endokardiale Strain berücksichtigt. Zum einen gab es dafür praktische Gründe: die endokardiale Schicht des RV ist am besten zu visualisieren und daher am genauesten zu bestimmen und über den Herzzyklus zu verfolgen. Zum anderen unterscheidet sich der rechte Ventrikel vom linken Ventrikel durch seine Wandstruktur. Während die Wand des linken Ventrikels drei Schichten umfasst, besteht der RV lediglich aus zwei Schichten: der oberflächlichen (subepikardialen) und der tiefen (subendokardialen) Schicht (HO und NIHOYANNOPOULOS, 2006). Die Fasern der oberflächlichen Schicht sind zirkumferent angeordnet und die Fasern der subendokardialen Schicht sind in Längsrichtung von der Basis zur Apex ausgerichtet. Außerdem trägt die subendokardiale Schicht zu etwa 80 % zur RV-Kontraktion bei (HO und NIHOYANNOPOULOS, 2006; BADANO et al., 2018). In der Humanmedizin ist der

Strain der endokardialen Schicht von größerer Bedeutung als der Strain der anderen Schichten. Daher sollte der longitudinale Strain der endokardialen Schicht die kontraktile Funktion des rechten Ventrikels am genauesten widerspiegeln (AMZULESCU et al., 2019).

Für EDV, ESV und EF, ermittelt über 3D-Echokardiographie, existieren derzeit noch keine Referenzwerte für Hunde. Diese Studie ergab einen Normalwert für die EF von größer oder gleich 42,1 %. Dieser Wert ist ähnlich zu dem Normalwert in der Humanmedizin von 45 % (LANG et al., 2015).

### **1.3. Allometrische Skalierung**

Für alle gewichtsabhängigen Parameter wurden gewichtsabhängige Referenzintervalle unter Verwendung allometrischer Skalierung berechnet und in einer Tabelle zusammengefasst. Ohne Berechnungen kann der Kardiologe schnell herausfinden, ob der Patient im Referenzbereich liegt oder nicht. Dieses Regressionsmodell ist ein weithin akzeptiertes Verfahren, um Referenzwerte für Hunde zu ermitteln (CORNELL et al., 2004; ESSER et al., 2020). Bei größeren Hunden (ca. > 40 kg) sind die Referenzintervalle jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da vergleichsweise wenige Hunde eingeschlossen wurden und das Regressionsmodell daher einen breiten Bereich normaler Werte aufweist. Zusätzlich zu den Referenzwerten in der Tabelle wurden obere bzw. untere Grenzen für normalisierte Indizes auf das Körpergewicht unter Verwendung des entsprechenden Exponenten vorgeschlagen. Der Untersucher kann daher entscheiden, welchen Ansatz er verwenden möchte.

### **1.4. Limitationen**

Die vorliegende Studie weist mehrere Limitationen auf. So gibt es keine Nachuntersuchung der untersuchten Hunde. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die Hunde im Laufe ihres Lebens eine Herzerkrankung entwickeln. Außerdem wurde zwar eine vergleichsweise große Anzahl von Hunden für die Erstellung der Referenzwerte herangezogen, doch würde eine noch größere Anzahl sicherlich eine bessere Repräsentation der Hundepopulation bieten, insbesondere am oberen und unteren Rand der Gewichtsspannen. Die Anzahl der Hunde, bei denen 3D-Aufnahmen generiert werden konnten, war zudem vergleichsweise geringer als für die anderen Parameter. Zudem sind die mit dieser speziellen Software generierten Referenzwerte nur bedingt mit den Werten anderer Softwares vergleichbar und sollten nicht äquivalent verwendet werden. Dies betrifft vor allem Strain und die 3D-Volumina.

Bezüglich der Wiederholbarkeit dieser Parameter gilt es zu beachten, dass zwar alle untersuchten Parameter eine gute Reproduzierbarkeit zeigten, jedoch nur die Intra- und Interobserver-Messvariabilität gemessen wurde und es sich dabei lediglich um eine Komponente der Variabilität handelt. Die vollständige echokardiografische Variabilität ist wesentlich komplexer als nur die mehrfache Messung desselben Bildes oder die Messung durch mehrere Beobachter. Sie umfasst die Variabilität bei der Aufnahme, die Variabilität innerhalb des Hundes zwischen den Tagen, die Variabilität innerhalb des Hundes zwischen den Schlägen, die Variabilität bei der Bildauswahl und die Messvariabilität. Dies sollte berücksichtigt werden, wenn die Variabilität und Wiederholbarkeit dieser Parameter beurteilt wird.

Außerdem hängt die Qualität der Bilder und Messungen, wie bei allen echokardiographischen Untersuchungen, weitgehend von der Erfahrung und Kompetenz des Untersuchers ab. Die Echokardiographie sollte daher von einem gut ausgebildeten Kardiologen durchgeführt werden.

Weitere Studien sind erforderlich, um 3D-Volumen und Strain möglicherweise zusätzlich zu anderen Parametern für Therapieentscheidungen oder als prognostische Faktoren für verschiedene Krankheiten zu nutzen. Einige Rassen, wie z. B. Windhunde oder Dobermänner, benötigen ihre eigenen rassespezifischen Referenzwerte für LV Parameter, und es sollte geprüft werden, ob rassespezifische Referenzwerte auch für den RV erforderlich sind (ESSER et al.; DELLA TORRE et al., 2000; CUNNINGHAM et al., 2008; WESS et al., 2010a; JACOBSON et al., 2013; SECKERDIECK et al., 2015).

## **2. Evaluierung von Hunden mit pulmonaler Hypertonie**

Im Anschluss wurde in der zweiten Studie überprüft, inwiefern diese Parameter bei Hunden mit pulmonaler Hypertonie beeinträchtigt werden. Anhand RVEDA konnte gezeigt werden, dass es bei Hunden mit zunehmenden Schweregrad zu einer Volumenüberladung des rechten Ventrikels kommt, da dieser nicht in der Lage ist, einer lang anhaltenden Drucküberbelastung standzuhalten. Schließlich nimmt auch die Kontraktionskraft des RV ab, was in verminderten Werten der systolischen Parameter gezeigt werden konnte.

### **2.1. Vergleich mit anderen Studien**

Die Vergrößerung der enddiastolischen Fläche des RV (RVEDA) bei Hunden mit PH geht einher mit den Ergebnissen vergleichbarer Studien (VEZZOSI et al., 2018a;

MORITA et al., 2019; VISSER et al., 2020). In der vorliegenden Studie war RVEDA normalisiert auf das Körpergewicht des Hundes (RVEDAn) bei mittel- und hochgradig erkrankten Tieren im Vergleich zur Kontrollgruppe vergrößert, was sich mit den Ergebnissen von Vezzosi et al. deckt (VEZZOSI et al., 2018). In der vorliegenden Studie konnte nun auch erstmals gezeigt werden, dass das enddiastolische 3D-Volumen des rechten Ventrikels, ein relativ neuer Parameter in der Veterinärmedizin, auch die Vergrößerung des rechten Ventrikels bei Hunden mit PH bestätigt. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Studien zum 3D-Volumen bei PH, die in der Humanmedizin erhoben wurden (JONE et al., 2017; MOCERI et al., 2017).

Die systolische Funktion des rechten Ventrikels nimmt bei PH-betroffenen Hunden und Menschen ebenfalls ab, wie verschiedene Studien anhand unterschiedlicher Parameter bereits gezeigt haben (HARDEGREE et al., 2013; MAEDER und EHL, 2018; MORITA et al., 2019; VISSER et al., 2020). Die vorliegende Studie ergab eine erhöhte RVESAn bei mittel- und hochgradig erkrankten Hunden, was eine schlechtere systolische Funktion des RV widerspiegelt.

TAPSEn war nur bei Hunden mit mittel- oder hochgradiger präkapillärer PH reduziert. Dieses Ergebnis stimmt mit einer früheren Studie überein, in der die auf das Körpergewicht normalisierte TAPSE bei Hunden mit präkapillärer PH reduziert war (MORITA et al., 2019). Im Gegensatz dazu ergab eine andere Studie, dass TAPSEn bei Hunden mit prä- und postkapillärer PH reduziert war (PARIAUT et al., 2012). Dabei wurden die beiden Gruppen nicht getrennt beobachtet, es wurde also nicht zwischen prä- und postkapillären PH unterschieden.

TVI S' unterschied sich weder zwischen Gesunden und Erkrankten noch zwischen Schweregradgruppen oder prä- und postkapillärer Hypertonie, was mit den Ergebnissen von Morita et al. übereinstimmt (MORITA et al., 2019). Im Gegensatz dazu fanden Serres et al. (SERRES et al., 2007) verringerte TVI S'-Werte mit zunehmendem TRPG. Eine mögliche Erklärung ist, dass TVI S' in der genannten Studie nicht auf das Körpergewicht normalisiert wurde und die Hunde mit hochgradiger PH deutlich kleiner waren als die Hunde der Kontrollgruppe. Heute wissen wir jedoch aus verschiedenen Studien, dass TVI S' gewichtsabhängig ist und mit zunehmendem Körpergewicht größere Werte annimmt (KILLICH et al., 2011). Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Studie scheint TVI S' kein idealer Parameter zu sein, um eine verminderte RV-Funktion bei Hunden mit PH zu erkennen.

Strain-Messungen wurden als weiterer Parameter für die Beurteilung der systolischen Funktion herangezogen. Dabei wurde zum ersten Mal eine speziell für den RV entwickelte Software verwendet. Bei Betrachtung der freien Wand und des globalen RVLS zeigten nur Hunde mit präkapillärer PH einen reduzierten Strain, mit Ausnahme von 3 Hunden mit postkapillärer PH, die ebenfalls reduzierte globale RVLS-Werte aufwiesen. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Studie von Morita et al. (MORITA et al., 2019), in der Hunde mit präkapillärer PH ebenfalls reduzierte Strain-Werte aufwiesen. Eine andere Studie zeigt, dass der radiale Strain des rechten Ventrikels, der in der vorliegenden Studie nicht untersucht wurde, bei Hunden mit PH ebenfalls reduziert ist (CAIVANO et al., 2020).

## **2.2. Prä- und postkapilläre PH**

Die vorliegende Studie verdeutlicht, dass die meisten Hunde mit postkapillärer PH, verursacht durch eine MMVD, nicht von einer systolischen Dysfunktion des rechten Ventrikels betroffen sind. Diese Tatsache lässt sich wie folgt erklären: Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass bei Menschen mit MMVD die systolische Funktion des RV überwiegend von der Aktivität des LV einschließlich der Septumfunktion abhängt (LE TOURNEAU et al., 2013; SCHWARZ et al., 2013; POSER et al., 2017). Aufgrund der ventrikulo-ventrikulären Interaktion wird die freie Wand des RV während der Systole durch die Kontraktion des LV nach links bewegt (HADDAD et al., 2008a; VITARELLI und TERZANO, 2010; POSER et al., 2017). Darüber hinaus konnte in Tierversuchen gezeigt werden, dass 20 bis 40 % des erzeugten systolischen RV-Drucks aus der LV-Kontraktion resultieren (HOFFMAN et al., 1994; SANTAMORE und DELL'ITALIA, 1998; HADDAD et al., 2008a). Und selbst wenn die freie RV-Wand durch ein nicht kontraktiles Stück ersetzt wird, kann der Kreislauf durch das Septum aufrechterhalten werden, solange keine RV-Dilatation vorliegt (HOFFMAN et al., 1994; HADDAD et al., 2008a). Da bei Hunden mit MMVD in einigen Stadien der Erkrankung eine erhöhte linksventrikuläre systolische Funktion als Folge der hyperkinetischen Septumbewegung vorliegt (CHETBOUL und TISSIER, 2012; POSER et al., 2017), ist es naheliegend, dass auch die systolische Funktion des RV aufrechterhalten werden kann. Erst im weit fortgeschrittenen Stadium der MMVD kann es zu einer reduzierten systolischen Funktion des linken Ventrikels kommen. (BONAGURA und SCHOBER, 2009; CHETBOUL und TISSIER, 2012). Während bei gesunden Hunden die Amplitude der septalen Exkursion geringer ist als die der freien Wand, ist bei Hunden mit hochgradiger MMVD eher das Gegenteil der Fall

(BONAGURA und SCHOBER, 2009). Das ist wahrscheinlich durch eine Veränderung der linksventrikulären Geometrie mit einer Abweichung des Septums nach rechts sowie durch eine regionale systolische Dysfunktion der freien Wand zu erklären (BONAGURA und SCHOBER, 2009; CHETBOUL und TISSIER, 2012). Da sich also die reduzierte systolische Funktion des linken Ventrikels weitestgehend auf die freie Wand bezieht, lässt sich die fehlende Auswirkung auf den rechten Ventrikel damit leicht erklären.

### **2.3. Klinische Bedeutung**

Aus den erhobenen Resultaten können auch klinische Konsequenzen für Hunde mit pulmonaler Hypertonie gezogen werden. Visser et al. (VISSER et al., 2020) wiesen nach, dass eine verminderte TAPSE bei Hunden mit PH, die nicht sekundär an einer Linksherzerkrankung leiden, mit einer kürzeren Überlebenszeit verbunden ist. Es stellt sich auch die Frage, ob die verringerte systolische Funktion therapeutische Konsequenzen nach sich zieht. Pimobendan beispielsweise, als Phosphodiesterase-3-Hemmer mit positiv inotropen und systemischen gefäßerweiternden Eigenschaften, kann die systolische Funktion des RV nach einer einzigen oralen Dosis bei gesunden Hunden verbessern (VISSER et al., 2015a). Eine andere Studie zeigte, dass bei Hunden mit schwerer PH der Gruppe 3 (Atemwegserkrankungen/Hypoxie) die Überlebenszeit durch die Kombination von Sildenafil und Pimobendan im Vergleich zur Therapie mit Sildenafil allein nicht verlängert wurde (MURPHY et al., 2017). In dieser retrospektiven Studie gab es kein standardisiertes Dosierungsschema und es wurden nur Hunde mit einer Atemwegserkrankung als zugrundeliegende Ursache eingeschlossen. Morita et al. untersuchten den Effekt einer einzelnen intravenösen Pimobendan-Gabe bei fünf Hunden mit experimentell induzierter Pulmonaler Hypertonie. Hier konnte zwar ein kurzfristiger positiver Effekt auf die rechtsventrikuläre systolische Funktion gezeigt werden, eine Langzeitwirkung wurde jedoch nicht untersucht (MORITA et al., 2020).

In der vorliegenden Studie konnten keine signifikanten Unterschiede in den RV-Funktionsparametern zwischen Hunden, die mit Pimobendan behandelt wurden, und solchen, die nicht behandelt wurden, festgestellt werden. Es wurde jedoch auch kein standardisiertes Behandlungsregime angewendet, da dies nicht das primäre Ziel dieser Studie war. Da es noch keine eindeutigen Beweise für eine positive Wirkung von Pimobendan bei präkapillärer PH gibt, spricht sich die ACVIM-Konsensserklärung bisher weder für noch gegen seine Anwendung aus (REINERO et al., 2020). Es sind weitere Studien erforderlich, um die Langzeitwirkung von Pimobendan bei anderen

Ursachen der PH unter Verwendung eines einheitlichen Therapieregimes zu bewerten.

#### **2.4. Limitationen**

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf. So ist die Zahl der erkrankten Tiere mit 3D-Bildern begrenzt. 3D-Aufnahmen erfordern eine ausgezeichnete Bildqualität und ein hohes Maß an Patientcompliance. Störende Faktoren wie Hecheln oder schnelle Bewegungen können leicht zu einer unzureichenden Bildqualität führen. Aufgrund der geringen Anzahl an Hunden wurde daher bei EDV, ESF und EF auf eine Unterteilung in Untergruppen nach Schweregrad und Genese (prä- oder postkapillär) der PH verzichtet. Eine aussagekräftige statistische Analyse konnte nicht gewährleistet werden. Daher sind weitere Studien mit einer größeren Anzahl von Tieren mit 3D-Bildern erforderlich, um unsere Ergebnisse zu verifizieren und die verschiedenen Schweregrade der PH zu evaluieren. Außerdem variiert die Anzahl der Tiere, die für die verschiedenen Parameter verwendet wurden, relativ stark. Eine Ursache dafür ist sicherlich die Tatsache, dass manche Patienten retrospektiv eingeschlossen wurden und nicht für alle Parameter die notwendigen Ultraschallbilder vorhanden sind. Zudem können teilweise aufgrund mangelnder Bildqualität nicht alle Bilder oder Videos eines Hundes verwendet werden. Des Weiteren generierten verschiedene Untersucher die Aufnahmen für die Studie, da es sich um Multicenter-Studien handelt. Obwohl jeder Untersucher ein erfahrener Kardiologe ist, können kleine Unterschiede in den Aufnahmetechniken oder in den Ultraschallgeräten nicht ausgeschlossen werden.

Es erhielten insgesamt 23 Hunde Pimobendan. Wie bereits erläutert, ist eine langfristige positive Wirkung auf die systolische Funktion des RV bei Hunden mit PH noch nicht nachgewiesen worden. Obwohl keine signifikanten Unterschiede in den Messungen zwischen Hunden mit und ohne Pimobendan gefunden wurden, kann eine Wirkung des PDE3-Hemmers nicht vollständig ausgeschlossen werden. Zu erwähnen ist außerdem, dass die Genauigkeit der Verwendung des TRPG zur Diagnose der PH und zur Klassifizierung ihres Schweregrads nur begrenzt zuverlässig (JANDA et al., 2011; KELLIHAN et al., 2011; RICH et al., 2011; SOYDAN et al., 2015). Die Verwendung des TRPG kann sowohl zu einer Unter- als auch zu einer Überschätzung des tatsächlichen PAP führen, wobei eine Unterschätzung häufiger vorkommt (FISHER et al., 2009; RICH et al., 2011; SOYDAN et al., 2015). Letzteres tritt insbesondere dann auf, wenn die Qualität des Flussprofils der Trikuspidalklappeninsuffizienz unzureichend ist (SOYDAN et al., 2015) oder ein stark erhöhter Druck im rechten

Vorhof vorliegt (REINERO et al., 2020). Da es an validierten Methoden zur Schätzung des rechtsatrialen Druckes bei Hunden mangelt, wird nicht empfohlen, diesen zum berechneten Druckgradienten zu addieren (REINERO et al., 2020). Ein weiterer Grund für eine mögliche Unterschätzung ist die Ungenauigkeit der vereinfachten Bernoulli-Gleichung. Diese gilt für Blut, das durch eine Öffnung mit konstanter Größe fließt und kaum Reibungsverluste aufweist (SOYDAN et al., 2015). Bei Größenänderungen während des Herzzyklus und bei schweren Regurgitationen in einen vergrößerten rechten Vorhof kann die Bernoulli-Gleichung zu einer Unterschätzung des eigentlichen PAP führen (FISHER et al., 2009; SOYDAN et al., 2015). Liegt zudem eine eingeschränkte systolische Funktion des RV aufgrund einer schweren PH vor, kann die Geschwindigkeit der Trikuspidalklappeninsuffizienz verlangsamt sein, was wiederum zu einer Unterschätzung des tatsächlichen PAP führt (SOYDAN et al., 2015). Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten bei der indirekten Druckbestimmung unterstützt das Consensus Statement nicht mehr die Einstufung der PH anhand des TRPG. Stattdessen sollte die Einstufung anhand von klinischen Symptomen und Outcome-Daten aus großen Längsschnittstudien erfolgen, die, wie die Autoren einräumen, noch nicht verfügbar sind (REINERO et al., 2020). In Ermangelung von Alternativen wurde in der vorliegenden Studie trotzdem die konventionelle Einstufung der PH verwendet.

Auch die Unterteilung in prä- und postkapilläre pulmonale Hypertonie kann sicher nur über eine Rechtsherzkatheteruntersuchung vorgenommen werden (REINERO et al., 2020). Aufgrund der invasiven Natur dieser Methode wurde auch hier auf die Schätzung aus der echokardiographischen Untersuchung zurückgegriffen. Dadurch können möglich Mischformen der pulmonalen Hypertonie (Gruppe 6) möglicherweise übersehen und eine Fehleinteilung nicht sicher ausgeschlossen werden.

## V. ZUSAMMENFASSUNG

Der rechte Ventrikel gewinnt immer mehr an Bedeutung für die Beurteilung verschiedenster Herzerkrankungen. Eine objektive Quantifizierung der rechtsventrikulären Dimensionen ist daher unerlässlich. Der erste Schritt stellt dabei immer das Erstellen von Referenzwerten dar, da nur so verlässliche Aussagen über Funktion und Größe der kardialen Strukturen getroffen werden können. Besonders wichtig ist die Beurteilung des rechten Ventrikels bei der pulmonalen Hypertonie (PH) des Hundes. Diese multifaktorielle Erkrankung kann durch verschiedenste Grunderkrankungen entstehen. Als sehr häufige Ursache ist dabei die myxomatöse Mitralklappendegeneration (MMVD) zu nennen, die in einer postkapillären pulmonalen Hypertonie resultieren kann. Viele andere Ursachen wie zum Beispiel eine Lungen- oder Herzwurminfektion oder eine chronische Thrombembolie können dagegen zu einer präkapillären pulmonalen Hypertonie führen. Die unterschiedlichen Grunderkrankungen wirken sich unterschiedlich auf die Funktion des rechten Ventrikels aus, was durch verschiedene echokardiographische Parameter zum Ausdruck gebracht werden kann.

Ziel der ersten Studie war es deshalb, Referenzwerte für die Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE), die systolische Gewebegeschwindigkeit (TVI S') des lateralen Trikuspidalklappenannulus, die enddiastolische (RVEDA) und endsystolische Fläche des rechten Ventrikels (RVESA), die Fractional Area Change (FAC), das enddiastolische (EDV) und endsystolische 3D-Volumen (ESV), die Ejektionsfraktion (EF) und den rechtsventrikulären longitudinalen Strain (RVLS) der freien Wand und des globalen rechten Ventrikels zu erstellen. In der zweiten Studie sollten diese Parameter bei Hunden mit pulmonaler Hypertonie verschiedenster Ätiologien untersucht werden.

Für die Referenzwerte (Studie 1) wurden 211 herzgesunde Hunde echokardiographisch untersucht und die beschriebenen Parameter gemessen. Konnte eine Gewichtsabhängigkeit festgestellt werden, wurden diese Parameter mittels eines Exponenten normalisiert, der über die Regressionsmethode der allometrischen Skalierung berechnet wurde. Dabei wurden folgende Ober- bzw. Untergrenzen als Normalwerte festgelegt:  $EDV_n \leq 2.5 \text{ ml/kg}^{0.942}$ ,  $ESV_n \leq 1.2 \text{ ml/kg}^{0.962}$ ,  $TAPSE_n \geq 4.5 \text{ mm}^{0.285}$ ,  $RVEDAn \leq 1.4 \text{ cm}^2/\text{kg}^{0.665}$ ,  $RVESAn \leq 0.8 \text{ cm}^2/\text{kg}^{0.695}$  and  $TVI S'_n \geq 5.6 \text{ cm/s/kg}^{0.186}$ . Für die gewichtsunabhängigen Parameter wurden ebenfalls Normalwerte

ermittelt: dabei gilt eine EF über 42,1 % und eine FAC über 30,0 % als normal. Bezüglich Strain gelten Werte unter (also negativere Werte) -20,8 % für die freie Wand und unter -18,3 % für den globalen RVLS als normal.

Zur Beurteilung dieser Parameter bei Tieren mit Lungenhochdruck (Studie 2) wurden 100 Hunde mit prä- und postkapillärer pulmonaler Hypertonie herangezogen. Betrachtet man die Herzgröße des rechten Ventrikels und vergleicht gesunde mit erkrankten Tieren, so ergaben EDVn (1,8 vs. 2,5 ml/kg<sup>0.942</sup>;  $p < 0,01$ ) und RVEDAn (1,0 vs. 1,2 cm<sup>2</sup>/kg<sup>0.665</sup>;  $p < 0,001$ ) signifikant größere Werte bei Hunden mit pulmonaler Hypertonie. Auch die systolische Funktion des RV war bei Hunden mit pulmonaler Hypertonie schlechter: ESVn (0,8 vs. 1,2 ml/kg<sup>0.962</sup>;  $p < 0,001$ ) und RVESAn (0,5 vs. 0,6 cm<sup>2</sup>/kg<sup>0.695</sup>;  $p < 0,001$ ) waren bei gesunden Hunden signifikant kleiner als bei erkrankten Hunden. Auch die Strain-Werte spiegelten eine schlechtere Pumpleistung bei Hunden mit pulmonaler Hypertonie im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe wider. So lag der mediane RVLS der freien Wand bei gesunden Hunden bei -29,7 %, bei erkrankten Hunden bei -26,8 % ( $p < 0,001$ ) und der globale RVLS bei -26 % vs. -21,5 % ( $p < 0,001$ ). Im Gegensatz dazu zeigten TAPSEn (6,2 vs. 6,1;  $p = 0,81$ ), TVI S'n (8,5 vs. 8,1 cm/s/kg<sup>0.186</sup>;  $p = 0,71$ ), EF (50 vs. 48,2 %;  $p = 0,05$ ) und FAC (43,6 vs. 47,3;  $p = 0,08$ ) keine Unterschiede zwischen gesunden Hunden und Hunden mit pulmonaler Hypertonie.

Vergleicht man prä- und postkapilläre PH miteinander, ergibt der RVLS der freien Wand und des globalen RV signifikant schlechtere Werte bei Hunden mit präkapillärer PH im Vergleich zur postkapillärer PH ( $p < 0,001$ ). Auch TAPSE wies signifikant schlechtere Werte bei präkapillärer PH auf ( $p < 0,001$ ). RVESAn ( $p = 0,38$ ), FAC ( $p = 0,06$ ) und TVI S' ( $p = 0,18$ ) unterschieden sich dagegen nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

Bei Hunden mit pulmonaler Hypertonie kommt es zu einer Vergrößerung des rechten Ventrikels und zu einer Abnahme der systolischen Funktion. Letzteres ist besonders bei Hunden mit präkapillärer Hypertonie zu beobachten. Dies gilt es künftig bei Therapieentscheidungen oder Prognosestellungen zu berücksichtigen.

## VI. SUMMARY

The right ventricle is becoming increasingly important for the assessment of a wide variety of cardiac diseases. An objective quantification of the right ventricular dimensions is therefore essential. The first step is always to establish reference values, as this is the only way to make reliable conclusions about the function and size of the cardiac structures. Assessment of the right ventricle is particularly important in canine pulmonary hypertension (PH). This multifactorial disease can be caused by a wide variety of underlying conditions. A very common cause is myxomatous mitral valve disease (MMVD), which can result in post-capillary pulmonary hypertension. Many other causes, such as lung or heartworm infection or chronic thromboembolism, can lead to precapillary pulmonary hypertension. The different underlying diseases have different effects on the function of the right ventricle, which can be expressed by different echocardiographic parameters.

Therefore, the aim of this first study was to obtain reference values for tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), peak systolic tissue velocity (TVI S') of the lateral tricuspid annulus, end-diastolic (RVEDA) and end-systolic area of the right ventricle (RVESA), fractional area change (FAC), end-diastolic (EDV) and end-systolic 3D volume (ESV), ejection fraction (EF) and right ventricular longitudinal strain (RVLS) of the free wall and global right ventricle. The aim of the second study was to investigate these parameters in dogs with pulmonary hypertension of various aetiologies.

For the reference values (study 1), 211 healthy dogs were examined by echocardiography and the described parameters were measured. If a weight dependency could be determined, these parameters were normalised by means of an exponent calculated via the regression method of allometric scaling. The following upper and lower limits were set as normal values:  $EDV_n \leq 2.5 \text{ ml/kg}^{0.942}$ ,  $ESV_n \leq 1.2 \text{ ml/kg}^{0.962}$ ,  $TAPSE_n \geq 4.5 \text{ mm}^{0.285}$ ,  $RVEDAn \leq 1.4 \text{ cm}^2/\text{kg}^{0.665}$ ,  $RVESAn \leq 0.8 \text{ cm}^2/\text{kg}^{0.695}$  and  $TVI S'_n \geq 5.6 \text{ cm/s/kg}^{0.186}$ . Normal values were also determined for the weight-independent parameters: an EF above 42.1 % and a FAC above 30.0 % are considered normal. For strain, values below (more negative values) -20.8 % for the free wall and below -18.3 % for the global RVLS are considered normal.

To assess these parameters in animals with pulmonary hypertension (study 2), 100 dogs with pre- and postcapillary pulmonary hypertension were included. Looking at the size of the right ventricle and comparing healthy with diseased animals,  $EDV_n$  (1.8 vs. 2.5

ml/kg<sup>0.942</sup>;  $P < 0.01$ ) and RVEDAn (1.0 vs. 1.2 cm<sup>2</sup>/kg<sup>0.665</sup>;  $P < 0.001$ ) showed significantly greater values in dogs with pulmonary hypertension. RV systolic function was also worse in dogs with pulmonary hypertension: ESVn (0.8 vs. 1.2 ml/kg<sup>0.962</sup>;  $P < 0.001$ ) and RVESAn (0.5 vs. 0.6 cm<sup>2</sup>/kg<sup>0.695</sup>;  $P < 0.001$ ) were significantly smaller in healthy dogs than in diseased dogs. Strain values also reflected poorer systolic function in dogs with pulmonary hypertension compared to the healthy control group. Thus, the median RVLS of the free wall in healthy dogs was -29.7 % in diseased dogs -26.8 % ( $P < 0.001$ ) and the global RVLS was -26 % vs. -21,5 % ( $P < 0,001$ ). In contrast, TAPSEn (6.2 vs. 6.1 mm<sup>0.285</sup>;  $P = 0.81$ ), TVI S'n (8.5 vs. 8.1 cm/s/kg<sup>0.186</sup>;  $P = 0.71$ ), EF (50 vs. 48.2 %;  $P = 0.05$ ) and FAC (43.6 vs. 47.3;  $P = 0.08$ ) showed no differences between healthy dogs and dogs with pulmonary hypertension.

Comparing pre- and postcapillary PH, free wall and global RVLS were significantly worse in dogs with precapillary PH compared to postcapillary PH ( $P < 0.001$ ). TAPSEn also showed significantly worse values in precapillary PH ( $P < 0.001$ ). In contrast, RVESAn ( $P = 0.38$ ), FAC ( $P = 0.06$ ) and TVI S' ( $P = 0.18$ ) did not differ significantly between the two groups.

In dogs with pulmonary hypertension, there is an enlargement of the right ventricle and a decrease in systolic function. The latter is particularly evident in dogs with precapillary hypertension. This must be taken into account in the future when deciding on therapy or prognosis.

## VII. LITERATURVERZEICHNIS

AC G, JE H (2006) Textbook of medical physiology, 11th edn. Elsevier Inc, Philadelphia

Adamama-Moraitou KK, Pardali D, Day MJ, Prassinou NN, Kritsepi-Konstantinou M, Patsikas MN, Rallis TS. Canine bronchomalacia: a clinicopathological study of 18 cases diagnosed by endoscopy. *Vet J* 2012; 191: 261-6.

Adamcová M, Stěrba M, Simůnek T, Potáčová A, Popelová O, Gersl V. Myocardial regulatory proteins and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 333-42.

Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, Greenfield JC, Jr. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest* 2002; 122: 524-7.

Ahmed I, Hassan Nuri MM, Zakariyya AN, Ahmad SM, Ahmed M. Correlation Between Doppler Echocardiography and Right Heart Catheterization Derived Pulmonary Artery Pressures: Impact of Right Atrial Pressures. *J Coll Physicians Surg Pak* 2016; 26: 255-9.

Akabane R, Shimano S, Sakatani A, Ogawa M, Nagakawa M, Miyakawa H, Miyagawa Y, Takemura N. Relationship between right heart echocardiographic parameters and invasive pulmonary artery pressures in canine models of chronic embolic pulmonary hypertension. *The Journal of veterinary medical science* 2019; 81: 1485-91.

Al-Omary MS, Sugito S, Boyle AJ, Sverdlov AL, Collins NJ. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Hypertension* 2020; 75: 1397-408.

Alp NJ, Channon KM. Regulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase by Tetrahydrobiopterin in Vascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2004; 24: 413-20.

Amzulescu MS, De Craene M, Langet H, Pasquet A, Vancraeynest D, Pouleur AC,

Vanoverschelde JL, Gerber BL. Myocardial strain imaging: review of general principles, validation, and sources of discrepancies. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; 20: 605-19.

Anderson R, Spicer D, Hlavacek A, Cook A, Backer C (2013) *Wilcox's Surgical Anatomy of the Heart*, 4th ed. Cambridge University Press, Cambridge, UK

Angel L-C, Dagmar FH-S. Strain Imaging Echocardiography: What Imaging Cardiologists Should Know. *Current Cardiology Reviews* 2017; 13: 118-29.

Atkinson KJ, Fine DM, Thombs L, Gorelick JJ, Durham H. Evaluation of Pimobendan and N-Terminal Probrain Natriuretic Peptide in the Treatment of Pulmonary Hypertension Secondary to Degenerative Mitral Valve Disease in Dogs. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine* 2009; 23: 1190-6.

Bach JF, Rozanski EA, MacGregor J, Betkowski JM, Rush JE. Retrospective Evaluation of Sildenafil Citrate as a Therapy for Pulmonary Hypertension in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2006; 20: 1132-5.

Badano LP, Koliass TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, D'Hooge J, Donal E, Fraser AG, Marwick T, Mertens L, Popescu BA, Sengupta PP, Lancellotti P, Thomas JD, Voigt J-U, representatives I, Committee RTdwrbmotESD. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2018; 19: 591-600.

Barman SA, Isales CM. Fenfluramine Potentiates Canine Pulmonary Vasoreactivity to Endothelin-1. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 1998; 11: 183-7.

Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 813-8.

Baron Toaldo M, Poser H, Mencioti G, Battaia S, Contiero B, Cipone M, Diana A, Mazzotta E, Guglielmini C. Utility of Tissue Doppler Imaging in the Echocardiographic Evaluation of Left and Right Ventricular Function in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease with or without Pulmonary Hypertension. *J Vet Intern Med* 2016; 30: 697-705.

Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, Keller CA, Murali S, Uretsky BF, Clayton LM, Jöbsis MM, Blackburn SD, Shortino D, Crow JW. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-301.

Barst RJ, Rich S, Widlitz A, Horn EM, McLaughlin V, McFarlin J. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. *Chest* 2002; 121: 1860-8.

Bartel T, Müller S. Die Entwicklung der 3D-Echokardiographie - Stellenwert in der kardiologischen Diagnostik *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology* 2010; 17: 147-52.

Batterham AM, George KP, Whyte G, Sharma S, McKenna W. Scaling cardiac structural data by body dimensions: a review of theory, practice, and problems. *Int J Sports Med* 1999; 20: 495-502.

Bayón A, del Palacio MJF, Montes AM, Panizo CG. M-mode echocardiography study in growing Spanish mastiffs. *Journal of Small Animal Practice* 1994; 35: 473-9.

Bertazzolo W, Zuliani D, Pogliani E, Caniatti M, Bussadori C. Diffuse bronchiolo-alveolar carcinoma in a dog. *Journal of Small Animal Practice* 2002; 43: 265-8.

Bexfield NH, Foale RD, Davison LJ, Watson PJ, Skelly BJ, Herrtage ME. Management of 13 cases of canine respiratory disease using inhaled corticosteroids. *J Small Anim Pract* 2006; 47: 377-82.

Beyer H. Tukey, John W.: *Exploratory Data Analysis*. Addison-Wesley Publishing Company Reading, Mass. — Menlo Park, Cal., London, Amsterdam, Don Mills, Ontario, Sydney 1977, XVI, 688 S. *Biometrical Journal* 1981; 23: 413-4.

Black SM, Sanchez LS, Mata-Greenwood E, Bekker JM, Steinhorn RH, Fineman JR. sGC and PDE5 are elevated in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 2001; 281: L1051-L7.

Bogaard HJ, Abe K, Vonk Noordegraaf A, Voelkel NF. The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. *Chest* 2009; 135: 794-804.

Bonagura JD, Schober KE. Can ventricular function be assessed by echocardiography in chronic canine mitral valve disease? *J Small Anim Pract* 2009; 50 Suppl 1: 12-24.

Borgarelli M, Savarino P, Crosara S, Santilli RA, Chiavegato D, Poggi M, Bellino C, La Rosa G, Zanatta R, Haggstrom J, Tarducci A. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 120-8.

Borgarelli M, Crosara S, Lamb K, Savarino P, La Rosa G, Tarducci A, Haggstrom J. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with preclinical chronic degenerative mitral valve disease attributable to myxomatous degeneration. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 69-75.

Borgarelli M, Abbott J, Braz-Ruivo L, Chiavegato D, Crosara S, Lamb K, Ljungvall I, Poggi M, Santilli RA, Haggstrom J. Prevalence and Prognostic Importance of Pulmonary Hypertension in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2015; 29: 569-74.

Borgeat K, Sudunagunta S, Kaye B, Stern J, Luis Fuentes V, Connolly DJ. Retrospective evaluation of moderate-to-severe pulmonary hypertension in dogs naturally infected with *Angiostrongylus vasorum*. *J Small Anim Pract* 2015a; 56: 196-202.

Borgeat K, Sudunagunta S, Kaye B, Stern J, Luis Fuentes V, Connolly DJ. Retrospective evaluation of moderate-to-severe pulmonary hypertension in dogs naturally infected with *Angiostrongylus vasorum*. *Journal of Small Animal Practice* 2015b; 56: 196-202.

Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, Citro R, Argiento P, Ferrara F, Cittadini A, Rubenfire M, Naeije R. Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension: from Diagnosis to Prognosis. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2013; 26: 1-14.

Boswood A, Häggström J, Gordon SG, Wess G, Stepien RL, Oyama MA, Keene BW, Bonagura J, MacDonald KA, Patteson M, Smith S, Fox PR, Sanderson K, Woolley R, Szatmári V, Menaut P, Church WM, O'Sullivan ML, Jaudon J-P, Kresken J-G, Rush J, Barrett KA, Rosenthal SL, Saunders AB, Ljungvall I, Deinert M, Bomassi E, Estrada AH, Fernandez Del Palacio MJ, Moise NS, Abbott JA, Fujii Y, Spier A, Luethy MW, Santilli RA, Uechi M, Tidholm A, Watson P. Effect of Pimobendan in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study—A Randomized Clinical Trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2016; 30: 1765-79.

Brown AJ, Davison E, Sleeper MM. Clinical efficacy of sildenafil in treatment of pulmonary arterial hypertension in dogs. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 850-4.

Caivano D, Rishniw M, Biretoni F, Patata V, Giorgi ME, Dei K, Porciello F. Right ventricular outflow tract fractional shortening: an echocardiographic index of right ventricular systolic function in dogs with pulmonary hypertension. *J Vet Cardiol* 2018; 20: 354-63.

Caivano D, Rishniw M, Biretoni F, Petrescu V-F, Porciello F. Transverse Right Ventricle Strain and Strain Rate Assessed by 2-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Dogs with Pulmonary Hypertension. *Veterinary sciences* 2020; 7: 19.

Canonne AM, Bolen G, Peeters D, Billen F, Clercx C. Long-term follow-up in dogs with idiopathic eosinophilic bronchopneumopathy treated with inhaled steroid therapy. *J Small Anim Pract* 2016; 57: 537-42.

Caputo GR, Tscholakoff D, Sechtem U, Higgins CB. Measurement of canine left ventricular mass by using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148: 33-8.

Chan IP, Weng M-C, Hsueh T, Lin Y-C, Lin S-L. Prognostic value of right pulmonary artery distensibility in dogs with pulmonary hypertension. *J Vet Sci* 2019; 20

Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119-23.

Chapel EH, Scansen BA, Schober KE, Bonagura JD. Echocardiographic Estimates of Right Ventricular Systolic Function in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2018; 32: 64-71.

Chemla D, Castelain V, Hervé P, Lecarpentier Y, Brimiouille S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20: 1314-31.

Chemla D, Lau EMT, Papelier Y, Attal P, Hervé P. Pulmonary vascular resistance and compliance relationship in pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2015; 46: 1178-89.

Chetboul V, Tissier R. Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol* 2012; 14: 127-48.

Chetboul V, Damoiseaux C, Lefebvre HP, Concordet D, Desquilbet L, Gouni V, Poissonnier C, Pouchelon J-L, Tissier R. Quantitative assessment of systolic and diastolic right ventricular function by echocardiography and speckle-tracking imaging: a prospective study in 104 dogs. *Journal of veterinary science* 2018; 19: 683-92.

Chiavegato D, Borgarelli M, D'Agnolo G, Santilli RA. Pulmonary hypertension in dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *Vet Radiol Ultrasound* 2009; 50: 253-8.

Chin KM, Kim NH, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron Artery Dis* 2005; 16: 13-8.

Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, Loyd JE. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992a; 327: 70-5.

Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, Loyd JE. An Imbalance between the Excretion of Thromboxane and Prostacyclin Metabolites in Pulmonary Hypertension. *New England Journal of Medicine* 1992b; 327: 70-5.

Clercx C, Fastrès A, Roels E. Idiopathic pulmonary fibrosis in West Highland white terriers: An update. *Vet J* 2018; 242: 53-8.

Cornell C, Kittleson M, Torre P, Haggstrom J, Lombard C, Pedersen H, Vollmar A, Wey A. Allometric Scaling of M-Mode Cardiac Measurements in Normal Adult Dogs. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine* 2004; 18: 311-21.

Côté E, Ettinger SJ. Long-term clinical management of right-to-left ("reversed") patent ductus arteriosus in 3 dogs. *J Vet Intern Med* 2001; 15: 39-42.

Cunningham SM, Rush JE, Freeman LM, Brown DJ, Smith CE. Echocardiographic ratio indices in overtly healthy Boxer dogs screened for heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2008; 22: 924-30.

D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, Hatle L, Suetens P, Sutherland GR. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr* 2000; 1: 154-70.

Damiano RJ, Jr., La Follette P, Jr., Cox JL, Lowe JE, Santamore WP. Significant left ventricular contribution to right ventricular systolic function. *Am J Physiol* 1991; 261: H1514-24.

Dell'Italia LJ, Walsh RA. Acute determinants of the hangout interval in the pulmonary circulation. *Am Heart J* 1988; 116: 1289-97.

Dell'Italia LJ. Mechanism of postextrasystolic potentiation in the right ventricle. *Am J Cardiol* 1990; 65: 736-41.

Dell'Italia LJ. The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 1991; 16: 653-720.

della Torre PK, Kirby AC, Church DB, Malik R. Echocardiographic measurements in greyhounds, whippets and Italian greyhounds--dogs with a similar conformation but different size. *Australian Veterinary Journal* 2000; 78: 49-55.

Dupré G, Heidenreich D. Brachycephalic Syndrome. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2016; 46: 691-707.

Durant AM, Sura P, Rohrbach B, Bohling MW. Use of Nitinol Stents for End-Stage Tracheal Collapse in Dogs. *Veterinary Surgery* 2012; 41: 807-17.

Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, Raffestin B, Darmon M, Capron F, Simonneau G, Darteville P, Hamon M, Adnot S. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001; 108: 1141-50.

Efron B, Tibshirani RJ (1994) *An Introduction to the Bootstrap*. Taylor & Francis

Elsheikha HM, Holmes SA, Wright I, Morgan ER, Lacher DW. Recent advances in the epidemiology, clinical and diagnostic features, and control of canine cardio-pulmonary angiostrongylosis. *Vet Res* 2014; 45: 92.

Esser LC, Borkovec M, Bauer A, Häggström J, Wess G. Left ventricular M-mode prediction intervals in 7651 dogs: Population-wide and selected breed-specific values. *Journal of Veterinary Internal Medicine* n/a

Esser LC, Borkovec M, Bauer A, Häggström J, Wess G. Left ventricular M-mode prediction intervals in 7651 dogs: Population-wide and selected breed-specific values. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2020; n/a

Faunt KK, Turk JR, Cohn LA, Dodam JR, Johnson KH. Isolated right-ventricular hypertrophy associated with severe pulmonary vascular apolipoprotein A1-derived amyloidosis in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 1998; 34: 35-7.

Fernández-Golfín C, Zamorano JL. Three-Dimensional Echocardiography and Right Ventricular Function. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2017; 10: e006099.

Field A (2017) *Discovering Statistics Using IBM SPSS*, 5th edn. Sage Publications Ltd.

Finkelhor RS, Lewis SA, Pillai D. Limitations and strengths of doppler/echo pulmonary artery systolic pressure-right heart catheterization correlations: a systematic literature review. *Echocardiography* 2015; 32: 10-8.

Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, Corretti MC, Hassoun PM. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 615-21.

Fleming E, Ettinger S. Pulmonary Hypertension. *Compend Contin Educ Vet* 2006; 28: 720-30.

Fonfara S, Loureiro J, Swift S, James R, Cripps P, Dukes-McEwan J. Cardiac troponin I as a marker for severity and prognosis of cardiac disease in dogs. *Vet J* 2010; 184: 334-9.

Friedrichs KR, Harr KE, Freeman KP, Szladovits B, Walton RM, Barnhart KF, Blanco-Chavez J. ASVCP reference interval guidelines: determination of de novo reference intervals in veterinary species and other related topics. *Vet Clin Pathol* 2012; 41: 441-53.

Fries RC, Gordon SG, Saunders AB, Miller MW, Hariu CD, Schaeffer DJ. Quantitative assessment of two- and three-dimensional transthoracic and two-dimensional transesophageal echocardiography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in normal canine hearts. *Journal of Veterinary Cardiology* 2019; 21: 79-92.

Galiè N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, Mariucci E, Donti A, Branzi A, Picchio FM. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs* 2008; 68: 1049-66.

Galiè N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, Frost AE, Zwicke D, Naeije R, Shapiro S, Olschewski H, Rubin LJ. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 529-35.

Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-57.

Galiè N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, Olschewski H, Peacock A, Pietra G, Rubin LJ, Simonneau G, members TF. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2004; 25: 2243-78.

Gan CT, Holverda S, Marcus JT, Paulus WJ, Marques KM, Bronzwaer JG, Twisk JW, Boonstra A, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Right ventricular diastolic dysfunction and the acute effects of sildenafil in pulmonary hypertension patients. *Chest* 2007; 132: 11-7.

Gentile-Solomon JM, Abbott JA. Conventional echocardiographic assessment of the canine right heart: reference intervals and repeatability. *Journal of Veterinary Cardiology* 2016; 18: 234-47.

Ghio S, Pazzano AS, Klersy C, Scelsi L, Raineri C, Camporotondo R, D'Armini A,

Visconti LO. Clinical and prognostic relevance of echocardiographic evaluation of right ventricular geometry in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2011; 107: 628-32.

Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, Gunther A, Walmrath D, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2002; 360: 895-900.

Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, Karadaş B, Schermuly RT, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1488-96.

Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333: 214-21.

Goggs R, Bacek L, Bianco D, Koenigshof A, Li RHL. Consensus on the Rational Use of Antithrombotics in Veterinary Critical Care (CURATIVE): Domain 2-Defining rational therapeutic usage. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2019; 29: 49-59.

Goldstein JA, Barzilai B, Rosamond TL, Eisenberg PR, Jaffe AS. Determinants of hemodynamic compromise with severe right ventricular infarction. *Circulation* 1990; 82: 359-68.

Golob MJ, Tabima DM, Wolf GD, Johnston JL, Forouzan O, Mulchrone AM, Kelliham HB, Bates ML, Chesler NC. Pulmonary arterial strain- and remodeling-induced stiffening are differentiated in a chronic model of pulmonary hypertension. *J Biomech* 2017; 55: 92-8.

Gopal AS, Chukwu EO, Iwuchukwu CJ, Katz AS, Toole RS, Schapiro W, Reichel N. Normal values of right ventricular size and function by real-time 3-dimensional echocardiography: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc*

Echocardiogr 2007; 20: 445-55.

Greiner S, Jud A, Aurich M, Hess A, Hilbel T, Hardt S, Katus HA, Mereles D. Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization: analysis in a large patient population. *J Am Heart Assoc* 2014; 3

Guglielmini C, Civitella C, Diana A, Di Tommaso M, Cipone M, Luciani A. Serum cardiac troponin I concentration in dogs with precapillary and postcapillary pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 145-52.

Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 2008a; 117: 1436-48.

Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right Ventricular Function in Cardiovascular Disease, Part I. *Circulation* 2008b; 117: 1436-48.

Hägström J, Boswood A, O'Grady M, Jöns O, Smith S, Swift S, Borgarelli M, Gavaghan B, Kresken JG, Patteson M, Ablad B, Bussadori CM, Glaus T, Kovacević A, Rapp M, Santilli RA, Tidholm A, Eriksson A, Belanger MC, Deinert M, Little CJ, Kvart C, French A, Rønn-Landbo M, Wess G, Eggertsdóttir AV, O'Sullivan ML, Schneider M, Lombard CW, Dukes-McEwan J, Willis R, Louvet A, DiFruscia R. Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the QUEST study. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 1124-35.

Hardegree EL, Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Kushwaha SS, Hsiao J-F, McCully RB, Oh JK, Pellikka PA, Kane GC. Role of Serial Quantitative Assessment of Right Ventricular Function by Strain in Pulmonary Arterial Hypertension. *The American Journal of Cardiology* 2013; 111: 143-8.

Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart (British Cardiac Society)* 2006; 92 Suppl 1: i2-i13.

Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D42-50.

Hoffman D, Sisto D, Frater RW, Nikolic SD. Left-to-right ventricular interaction with a noncontracting right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1496-502.

Hori Y, Kano T, Hoshi F, Higuchi S. Relationship between tissue Doppler-derived RV systolic function and invasive hemodynamic measurements. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H120-5.

Horn PS, Feng L, Li Y, Pesce AJ. Effect of outliers and nonhealthy individuals on reference interval estimation. *Clin Chem* 2001; 47: 2137-45.

Hsu C-C, Sandford B. The Delphi Technique: Making Sense Of Consensus. *Practical Assessment, Research and Evaluation* 2007; 12

Humpl T, Reyes JT, Holtby H, Stephens D, Adatia I. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation* 2005; 111: 3274-80.

Ichinose F, Roberts JD, Jr., Zapol WM. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation* 2004; 109: 3106-11.

Jacobson JH, Boon JA, Bright JM. An echocardiographic study of healthy Border Collies with normal reference ranges for the breed. *Journal of Veterinary Cardiology* 2013; 15: 123-30.

Jaffey JA, Wiggen K, Leach SB, Masseur I, Girens RE, Reinero CR. Pulmonary hypertension secondary to respiratory disease and/or hypoxia in dogs: Clinical features, diagnostic testing and survival. *The Veterinary Journal* 2019; 251: 105347.

Jamal F, Bergerot C, Argaud L, Loufouat J, Ovize M. Longitudinal strain quantitates

regional right ventricular contractile function. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2003; 285: H2842-H7.

James TN. Anatomy of the crista supraventricularis: its importance for understanding right ventricular function, right ventricular infarction and related conditions. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1083-95.

Janda S, Shahidi N, Gin K, Swiston J. Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2011; 97: 612-22.

Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, Tung R, Cameron R, Nagurney JT, Chae CU, Lloyd-Jones DM, Brown DF, Foran-Melanson S, Sluss PM, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski KB. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948-54.

Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997; 111: 209-17.

Jenkins C, Chan J, Bricknell K, Strudwick M, Marwick TH. Reproducibility of right ventricular volumes and ejection fraction using real-time three-dimensional echocardiography: comparison with cardiac MRI. *Chest* 2007; 131: 1844-51.

Jiang L (1994) Right ventricle. In: Weyman AE, ed. *Principles and practice of echocardiography.*, 2nd edn. MD: Lippincott Williams & Wilkins Baltimore

Johnson L, Boon J, Orton EC. Clinical Characteristics of 53 Dogs with Doppler-Derived Evidence of Pulmonary Hypertension: 1992–1996. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1999; 13: 440-7.

Johnson L. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 1999; 14: 231-6.

Jone P-N, Schäfer M, Pan Z, Bremen C, Ivy DD. 3D echocardiographic evaluation of right ventricular function and strain: a prognostic study in paediatric pulmonary hypertension. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2017; 19: 1026-33.

Jones N, Burns AT, Prior DL. Echocardiographic Assessment of the Right Ventricle-State of the Art. *Heart Lung Circ* 2019; 28: 1339-50.

Jongbloed MR, Wijffels MC, Schalij MJ, Blom NA, Poelmann RE, van der Laarse A, Mentink MM, Wang Z, Fishman GI, Gittenberger-de Groot AC. Development of the right ventricular inflow tract and moderator band: a possible morphological and functional explanation for Mahaim tachycardia. *Circ Res* 2005; 96: 776-83.

Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Howell S, Pernetz M-A, Fisher MR, Lerakis S, Martin RP. Evaluation of Right Intraventricular Dyssynchrony by Two-Dimensional Strain Echocardiography in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2008; 21: 1028-34.

Kassem E, Humpl T, Friedberg MK. Prognostic significance of 2-dimensional, M-mode, and Doppler echo indices of right ventricular function in children with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 2013; 165: 1024-31.

Katsumi A, Orr AW, Tzima E, Schwartz MA. Integrins in mechanotransduction. *J Biol Chem* 2004; 279: 12001-4.

Keene BW, Atkins CE, Bonagura JD, Fox PR, Häggström J, Fuentes VL, Oyama MA, Rush JE, Stepien R, Uechi M. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med* 2019; 33: 1127-40.

Kellihan HB, Stepien RL. Pulmonary hypertension in dogs: diagnosis and therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2010; 40: 623-41.

Kellihan HB, MacKie BA, Stepien RL. NT-proBNP, NT-proANP and cTnI

concentrations in dogs with pre-capillary pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Cardiology* 2011; 13: 171-82.

Kelliham HB, Waller KR, Pinkos A, Steinberg H, Bates ML. Acute resolution of pulmonary alveolar infiltrates in 10 dogs with pulmonary hypertension treated with sildenafil citrate: 2005-2014. *J Vet Cardiol* 2015; 17: 182-91.

Kellum HB, Stepien RL. Sildenafil citrate therapy in 22 dogs with pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 1258-64.

Killich M, Hartmann K, Wess G. Measuring myocardial velocity using tissue Doppler imaging in healthy dogs. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere* 2011; 39: 69-78.

Killich M (2019) *Kleintierkardiologie*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart

Kim H, Yung GL, Marsh JJ, Konopka RG, Pedersen CA, Chiles PG, Morris TA, Channick RN. Endothelin mediates pulmonary vascular remodelling in a canine model of chronic embolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000; 15: 640-8.

Klodell CT, Jr. Secondary pulmonary hypertension: a review of the cardiac causes. *J Cardiovasc Nurs* 2005; 20: 119-23.

Kolm US, Amberger CN, Boujon CE, Lombard CW. Plexogenic pulmonary arteriopathy in a Pembroke Welsh corgi. *Journal of Small Animal Practice* 2004; 45: 461-6.

König HE, Liebich H-G (2012) *Anatomie der Haussäugetiere*. Schattauer GmbH, Stuttgart

Kurosawa H, Becker AE. Surgical anatomy of the atrioventricular conduction bundle in anomalous muscle bundle of the right ventricle with subarterial ventricular septal defect. *Pediatr Cardiol* 1985; 6: 157-60.

Laliberte K, Arneson C, Jeffs R, Hunt T, Wade M. Pharmacokinetics and steady-state bioequivalence of treprostinil sodium (Remodulin) administered by the intravenous and subcutaneous route to normal volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44: 209-14.

Lan NSH, Massam BD, Kulkarni SS, Lang CC. Pulmonary Arterial Hypertension: Pathophysiology and Treatment. *Diseases (Basel, Switzerland)* 2018; 6: 38.

Lang RM, Badano LP, Mor - Avi V. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 2015; 16: 233-71.

Laser KT, Bunge M, Hauffe P, Argueta JR, Kelter-Klöpping A, Barth P, Sarikouch S, Burchert W, Kececioglu D, Körperich H. Left ventricular volumetry in healthy children and adolescents: comparison of two different real-time three-dimensional matrix transducers with cardiovascular magnetic resonance. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 138-48.

Le Tourneau T, Deswarte G, Lamblin N, Foucher-Hossein C, Fayad G, Richardson M, Polge AS, Vannesson C, Topilsky Y, Juthier F, Trochu JN, Enriquez-Sarano M, Bauters C. Right ventricular systolic function in organic mitral regurgitation: impact of biventricular impairment. *Circulation* 2013; 127: 1597-608.

Leather HA, Ama' R, Missant C, Rex S, Rademakers FE, Wouters PF. Longitudinal but not circumferential deformation reflects global contractile function in the right ventricle with open pericardium. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2006; 290: H2369-H75.

Lee CH, Laurence DW, Ross CJ, Kramer KE, Babu AR, Johnson EL, Hsu MC, Aggarwal A, Mir A, Burkhart HM, Towner RA, Baumwart R, Wu Y. Mechanics of the Tricuspid Valve-From Clinical Diagnosis/Treatment, In-Vivo and In-Vitro Investigations, to Patient-Specific Biomechanical Modeling. *Bioengineering (Basel)* 2019; 6

Lee FA. Hemodynamics of the right ventricle in normal and disease states. *Cardiol Clin* 1992; 10: 59-67.

Lee J-H, Park J-H. Strain Analysis of the Right Ventricle Using Two-dimensional Echocardiography. *Journal of cardiovascular imaging* 2018; 26: 111-24.

Lehmkuhl LB, Ware WA, Bonagura JD. Mitral Stenosis in 15 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1994; 8: 2-17.

Lindqvist P, Holmgren A, Zhao Y, Henein MY. Effect of pericardial repair after aortic valve replacement on septal and right ventricular function. *Int J Cardiol* 2012; 155: 388-93.

Liu NC, Oechtering GU, Adams VJ, Kalmar L, Sargan DR, Ladlow JF. Outcomes and prognostic factors of surgical treatments for brachycephalic obstructive airway syndrome in 3 breeds. *Vet Surg* 2017; 46: 271-80.

Loncaric F, Bijmens B, Stiges M. Added value of cardiac deformation imaging in differential diagnosis of left ventricular hypertrophy. 2018; 2018

Loukas M, Wartmann C, Tubbs RS, Apaydin N, Louis R, Black B, Jordan R. Right ventricular false tendons, a cadaveric approach. *Surgical and Radiologic Anatomy* 2008; 30: 317-22.

Loukas M, Klaassen Z, Tubbs RS, Derderian T, Paling D, Chow D, Patel S, Anderson RH. Anatomical observations of the moderator band. *Clinical Anatomy* 2010; 23: 443-50.

Lumsden JH, Mullen K. On establishing reference values. *Canadian journal of comparative medicine : Revue canadienne de medecine comparee* 1978; 42: 293-301.

Maboni G, Seguel M, Lorton A, Berghaus R, Sanchez S. Canine infectious respiratory disease: New insights into the etiology and epidemiology of associated pathogens. *PLoS*

One 2019; 14: e0215817.

Maeder MT, Ehl NF. When the Right Is Not Doing Right: The Role of Strain Imaging in Pulmonary Arterial Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology* 2018; 34: 962-4.

Maffessanti F, Gripari P, Tamborini G, Muratori M, Fusini L, Alamanni F, Zanobini M, Fiorentini C, Caiani EG, Pepi M. Evaluation of Right Ventricular Systolic Function after Mitral Valve Repair: A Two-Dimensional Doppler, Speckle-Tracking, and Three-Dimensional Echocardiographic Study. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2012; 25: 701-8.

Maggiore AD. Tracheal and Airway Collapse in Dogs. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 2014; 44: 117-27.

Markiewicz W, Sechtem U, Kirby R, Derugin N, Caputo GC, Higgins CB. Measurement of ventricular volumes in the dog by nuclear magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 170-7.

Maron BA, Leopold JA. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathobiology of pulmonary arterial hypertension (2013 Grover Conference series). *Pulmonary circulation* 2014; 4: 200-10.

Marshall BE, Marshall C, Benumof J, Saidman LJ. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs: effects of lung segment size and oxygen tension. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1981; 51: 1543-51.

Matthay RA. Favorable cardiovascular effects of theophylline in COPD. *Chest* 1987; 92: 22s-6s.

Mazzotta E, Guglielmini C, Mencioti G, Contiero B, Baron Toaldo M, Berlanda M, Poser H. Red Blood Cell Distribution Width, Hematology, and Serum Biochemistry in Dogs with Echocardiographically Estimated Precapillary and Postcapillary Pulmonary Arterial Hypertension. *J Vet Intern Med* 2016; 30: 1806-15.

McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galiè N, Rainisio M, Simonneau G, Rubin LJ. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 244-9.

McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1417-31.

McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA, McGoon MD, Park MH, Rosenson RS, Rubin LJ, Tapson VF, Varga J. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 53: 1573-619.

Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002; 105: 2398-403.

Michelakis E, Tymchak W, Noga M, Webster L, Wu X-C, Lien D, Wang S-H, Modry D, Archer S. Long-Term Treatment With Oral Sildenafil Is Safe and Improves Functional Capacity and Hemodynamics in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2066-9.

Mishima T, Tanimura M, Suzuki G, Todor A, Sharov VG, Goldstein S, Sabbah HN. Effects of long-term therapy with bosentan on the progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; 35: 222-9.

Mitchell JA, Ahmetaj-Shala B, Kirkby NS, Wright WR, Mackenzie LS, Reed DM, Mohamed N. Role of prostacyclin in pulmonary hypertension. *Global cardiology science & practice* 2014; 2014: 382-93.

Moceri P, Duchateau N, Baudouy D, Schouver E-D, Leroy S, Squara F, Ferrari E, Sermesant M. Three-dimensional right-ventricular regional deformation and survival in pulmonary hypertension. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2017; 19: 450-8.

Moore KW, Stepien RL. Hydroxyurea for treatment of polycythemia secondary to right-to-left shunting patent ductus arteriosus in 4 dogs. *J Vet Intern Med* 2001; 15: 418-21.

Morita T, Nakamura K, Osuga T, Yokoyama N, Khoirun N, Morishita K, Sasaki N, Ohta H, Takiguchi M. The repeatability and characteristics of right ventricular longitudinal strain imaging by speckle-tracking echocardiography in healthy dogs. *Journal of Veterinary Cardiology* 2017; 19: 351-62.

Morita T, Nakamura K, Osuga T, Morishita K, Sasaki N, Ohta H, Takiguchi M. Right ventricular function and dyssynchrony measured by echocardiography in dogs with precapillary pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Cardiology* 2019; 23: 1-14.

Morita T, Nakamura K, Osuga T, Kawamoto S, Miki S, Sasaoka K, Takiguchi M. Acute effects of intravenous pimobendan administration in dog models of chronic precapillary pulmonary hypertension. *J Vet Cardiol* 2020; 32: 16-27.

Moritz A, Schneider M, Bauer N. Management of advanced tracheal collapse in dogs using intraluminal self-expanding biliary wallstents. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 31-42.

Müller S, Bartel T, Cao Q, Marsani N, Yao J, M. A, Erbel R, Ng. P. Three-dimensional echocardiography: In vivo validation of volumetry using simultaneous thermal dilution. *J Am Soc Echocardiography* 1997; 10: 410.

Muresian H. The clinical anatomy of the right ventricle. *Clin Anat* 2016; 29: 380-98.

Murphy LA, Russell N, Bianco D, Nakamura RK. Retrospective evaluation of pimobendan and sildenafil therapy for severe pulmonary hypertension due to lung disease and hypoxia in 28 dogs (2007-2013). *Vet Med Sci* 2017; 3: 99-106.

Nafe LA, Grobman ME, Masseur I, Reinero CR. Aspiration-related respiratory disorders in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2018; 253: 292-300.

Nelson C, McCall J, Jones S. Current Canine Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Management of Heartworm (*Dirofilaria Immitis*) Infection in Dogs. Wilmington: American Heartworm Society 2020: <https://www.heartwormsociety.org/veterinary-resources/american-heartworm-society-guidelines>

Nickel R, Schummer A, Seiferle E (1976) *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere III*. Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg

Norris CR, Griffey SM, Walsh P. Use of keyhole lung biopsy for diagnosis of interstitial lung diseases in dogs and cats: 13 cases (1998-2001). *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221: 1453-9.

O'Callaghan D, McNeil K. Pulmonary hypertension and left heart disease: Emerging concepts and treatment strategies. *International journal of clinical practice. Supplement* 2008; 62: 29-31.

Okine AAK, Chapman S, Hostutler RA, Livingston R. Diagnosis of pneumocystis pneumonia in a 2-year-old King Charles Cavalier Spaniel using the polymerase chain reaction. *Vet Clin Pathol* 2018; 47: 146-9.

Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Hoepfer MM, Behr J, Winkler J, Sitbon O, Popov W, Ghofrani HA, Manes A, Kiely DG, Ewert R, Meyer A, Corris PA, Delcroix M, Gomez-Sanchez M, Siedentop H, Seeger W. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.

Oyama MA, Rush JE, Rozanski EA, Fox PR, Reynolds CA, Gordon SG, Bulmer BJ, Lefbom BK, Brown BA, Lehmkuhl LB, Prosek R, Lesser MB, Kraus MS, Bossbaly MJ, Rapoport GS, Boileau JS. Assessment of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for differentiation of congestive heart failure from primary respiratory tract disease as the cause of respiratory signs in dogs. *J Am Vet Med Assoc*

2009; 235: 1319-25.

Ozarda Y. Reference intervals: current status, recent developments and future considerations. *Biochemia medica* 2016; 26: 5-16.

Pariaut R, Saelinger C, Strickland KN, Beaufrère H, Reynolds CA, Vila J. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) in Dogs: Reference Values and Impact of Pulmonary Hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2012; 26: 1148-54.

Petitjean C, Rougon N, Cluzel P. Assessment of myocardial function: a review of quantification methods and results using tagged MRI. *J Cardiovasc Magn Reson* 2005; 7: 501-16.

Poser H, Berlanda M, Monacoli M, Contiero B, Coltro A, Guglielmini C. Tricuspid annular plane systolic excursion in dogs with myxomatous mitral valve disease with and without pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Cardiology* 2017; 19: 228-39.

Preston AR, Sullivan LA. Dislodgement of a right atrial thrombus and subsequent pulmonary thromboembolism following tracheal stent deployment in a dog. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2016; 26: 809-14.

Pulido T, Zayas N, de Mendieta MA, Plascencia K, Escobar J. Medical therapies for pulmonary arterial hypertension. *Heart Fail Rev* 2016; 21: 273-83.

Pyle RL, Abbott J, MacLean H. Pulmonary hypertension and cardiovascular sequelae in 54 dogs. *Intern J Appl Res Vet Med* 2004; 2: 99-109.

Reinero C. Interstitial lung diseases in dogs and cats part II: Known cause and other discrete forms. *Vet J* 2019a; 243: 55-64.

Reinero C. Interstitial lung diseases in dogs and cats part I: The idiopathic interstitial pneumonias. *Vet J* 2019b; 243: 48-54.

Reinero C, Visser LC, Kellihan HB, Masseau I, Rozanski E, Clercx C, Williams K, Abbott J, Borgarelli M, Scansen BA. ACVIM consensus statement guidelines for the diagnosis, classification, treatment, and monitoring of pulmonary hypertension in dogs. *J Vet Intern Med* 2020; 34: 549-73.

Reinero CR, Jutkowitz LA, Nelson N, Masseau I, Jennings S, Williams K. Clinical features of canine pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *J Vet Intern Med* 2019; 33: 114-23.

Rhinehart JD, Schober KE, Scansen BA, Yildiz V, Bonagura JD. Effect of Body Position, Exercise, and Sedation on Estimation of Pulmonary Artery Pressure in Dogs with Degenerative Atrioventricular Valve Disease. *J Vet Intern Med* 2017; 31: 1611-21.

Rich JD, Shah SJ, Swamy RS, Kamp A, Rich S. Inaccuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in patients with pulmonary hypertension: implications for clinical practice. *Chest* 2011; 139: 988-93.

Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-23.

Ross RS, Pham C, Shai SY, Goldhaber JI, Fenczik C, Glembotski CC, Ginsberg MH, Loftus JC. Beta1 integrins participate in the hypertrophic response of rat ventricular myocytes. *Circ Res* 1998; 82: 1160-72.

Rozanski E. Canine chronic bronchitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2014; 44: 107-16.

Rubanyi GM, Polokoff MA. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev* 1994; 46: 325-415.

Rubens C, Ewert R, Halank M, Wensel R, Orzechowski HD, Schultheiss HP, Hoeffken G. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of

primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120: 1562-9.

Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.

Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography: Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2010; 23: 685-713.

Sanchez-Quintana D, Anderson RH, Ho SY. Ventricular myoarchitecture in tetralogy of Fallot. *Heart* 1996; 76: 280-6.

Santamore WP, Dell'Italia LJ. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 40: 289-308.

Saouti N, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. The arterial load in pulmonary hypertension. *European Respiratory Review* 2010; 19: 197-203.

Saremi F, Ho SY, Cabrera JA, Sánchez-Quintana D. Right ventricular outflow tract imaging with CT and MRI: Part 1, Morphology. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200: W39-50.

Schober KE, Baade H. Doppler echocardiographic prediction of pulmonary hypertension in West Highland white terriers with chronic pulmonary disease. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 912-20.

Schwarz K, Singh S, Dawson D, Frenneaux MP. Right ventricular function in left ventricular disease: pathophysiology and implications. *Heart Lung Circ* 2013; 22: 507-

11.

Seckerdieck M, Holler P, Smets P, Wess G. Simpson's method of discs in Salukis and Whippets: Echocardiographic reference intervals for end-diastolic and end-systolic left ventricular volumes. *Journal of Veterinary Cardiology* 2015; 17: 271-81.

Serrano-Parreño B, Carretón E, Caro-Vadillo A, Falcón-Cordón S, Falcón-Cordón Y, Montoya-Alonso JA. Pulmonary hypertension in dogs with heartworm before and after the adulticide protocol recommended by the American Heartworm Society. *Veterinary Parasitology* 2017; 236: 34-7.

Serres F, Chetboul V, Gouni V, Tissier R, Sampedrano CC, Pouchelon JL. Diagnostic value of echo-Doppler and tissue Doppler imaging in dogs with pulmonary arterial hypertension. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 1280-9.

Serres FJ, Chetboul V, Tissier R, Carlos Sampedrano C, Gouni V, Nicolle AP, Pouchelon JL. Doppler echocardiography-derived evidence of pulmonary arterial hypertension in dogs with degenerative mitral valve disease: 86 cases (2001-2005). *J Am Vet Med Assoc* 2006; 229: 1772-8.

Sheehan F, Redington A. The right ventricle: anatomy, physiology and clinical imaging. *Heart* 2008; 94: 1510-5.

Sieslack AK, Dziallas P, Nolte I, Wefstaedt P, Hungerbühler SO. Quantification of right ventricular volume in dogs: a comparative study between three-dimensional echocardiography and computed tomography with the reference method magnetic resonance imaging. *BMC Veterinary Research* 2014; 10: 242.

Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D34-41.

Sisson D, Schaeffer D. Changes in linear dimensions of the heart, relative to body weight, as measured by M-mode echocardiography in growing dogs. *Am J Vet Res* 1991; 52: 1591-6.

Solberg HE, Lahti A. Detection of outliers in reference distributions: performance of Horn's algorithm. *Clin Chem* 2005; 51: 2326-32.

Sommer N, Dietrich A, Schermuly RT, Ghofrani HA, Gudermann T, Schulz R, Seeger W, Grimminger F, Weissmann N. Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: basic mechanisms. *Eur Respir J* 2008; 32: 1639-51.

Soydan LC, Kelliham HB, Bates ML, Stepien RL, Consigny DW, Bellofiore A, Francois CJ, Chesler NC. Accuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in a canine model of pulmonary hypertension. *J Vet Cardiol* 2015; 17: 13-24.

Stanning S, Gray H (2008) *Gray's Anatomy*, 40 edn. Churchill Livingstone/Elsevier, Edinburgh

Stepien RL. Pulmonary arterial hypertension secondary to chronic left-sided cardiac dysfunction in dogs. *J Small Anim Pract* 2009; 50 Suppl 1: 34-43.

Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991; 114: 464-9.

Suzuki S, Fukushima R, Ishikawa T, Hamabe L, Aytemiz D, Huai-Che H, Nakao S, Machida N, Tanaka R. The Effect of Pimobendan on Left Atrial Pressure in Dogs with Mitral Valve Regurgitation. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2011; 25: 1328-33.

Swann JW, Sudunagunta S, Covey HL, English K, Hendricks A, Connolly DJ. Evaluation of red cell distribution width in dogs with pulmonary hypertension. *J Vet Cardiol* 2014; 16: 227-35.

Tabima DM, Frizzell S, Gladwin MT. Reactive oxygen and nitrogen species in pulmonary hypertension. *Free Radic Biol Med* 2012; 52: 1970-86.

Takimoto E, Champion HC, Li M, Belardi D, Ren S, Rodriguez ER, Bedja D, Gabrielson KL, Wang Y, Kass DA. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nature Medicine* 2005; 11: 214-22.

Taylor RR, Covell JW, Sonnenblick EH, Ross J, Jr. Dependence of ventricular distensibility on filling of the opposite ventricle. *Am J Physiol* 1967; 213: 711-8.

Toom MLd, Dobak TP, Broens EM, Valtolina C. Interstitial pneumonia and pulmonary hypertension associated with suspected ehrlichiosis in a dog. *Acta veterinaria Scandinavica* 2016; 58: 46-.

TUDER RM, COOL CD, GERACI MW, WANG J, ABMAN SH, WRIGHT L, BADESCH D, VOELKEL NF. Prostacyclin Synthase Expression Is Decreased in Lungs from Patients with Severe Pulmonary Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999; 159: 1925-32.

TURK JR, MILLER LM, MILLER JB, SANDE RD. Necrotizing pulmonary arteritis in a dog with patent ductus arteriosus. *Journal of Small Animal Practice* 1981; 22: 603-8.

Uchide T, Saida K. Elevated endothelin-1 expression in dogs with heartworm disease. *J Vet Med Sci* 2005; 67: 1155-61.

Ueda Y, Johnson LR, Ontiveros ES, Visser LC, Gunther-Harrington CT, Stern JA. Effect of a phosphodiesterase-5A (PDE5A) gene polymorphism on response to sildenafil therapy in canine pulmonary hypertension. *Sci Rep* 2019; 9: 6899.

Uehara Y. An attempt to estimate the pulmonary artery pressure in dogs by means of pulsed Doppler echocardiography. *J Vet Med Sci* 1993; 55: 307-12.

van der Zwaan HB, Geleijnse ML, McGhie JS, Boersma E, Helbing WA, Meijboom FJ, Roos-Hesselink JW. Right ventricular quantification in clinical practice: two-dimensional vs. three-dimensional echocardiography compared with cardiac magnetic resonance imaging. *European Journal of Echocardiography* 2011; 12: 656-64.

van Kimmenade RRJ, Januzzi JL. The evolution of the natriuretic peptides – Current applications in human and animal medicine. *Journal of Veterinary Cardiology* 2009; 11: S9-S21.

van Wolferen SA, Boonstra A, Marcus JT, Marques KM, Bronzwaer JG, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Right ventricular reverse remodelling after sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2006; 92: 1860-1.

Vezzosi T, Domenech O, Costa G. Echocardiographic evaluation of the right ventricular dimension and systolic function in dogs with pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med* 2018a; 32

Vezzosi T, Domenech O, Iacona M. Echocardiographic Evaluation of the Right Atrial Area Index in Dogs with Pulmonary Hypertension. *J Vet Intern Med* 2018b; 32: 42-7.

Visser LC, Scansen BA, Brown NV, Schober KE, Bonagura JD. Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in conscious healthy dogs following a single dose of pimobendan versus atenolol. *J Vet Cardiol* 2015a; 17: 161-72.

Visser LC, Scansen BA, Schober KE, Bonagura JD. Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in conscious healthy dogs: Repeatability and reference intervals. *Journal of Veterinary Cardiology* 2015b; 17: 83-96.

Visser LC, Im MK, Johnson LR. Diagnostic Value of Right Pulmonary Artery Distensibility Index in Dogs with Pulmonary Hypertension: Comparison with Doppler Echocardiographic Estimates of Pulmonary Arterial Pressure. 2016; 30

Visser LC. Right Ventricular Function: Imaging Techniques. *Veterinary Clinics of*

North America: *Small Animal Practice* 2017; 47: 989-1003.

Visser LC, Sintov DJ, Oldach MS. Evaluation of tricuspid annular plane systolic excursion measured by two-dimensional echocardiography in healthy dogs: repeatability, reference intervals, and comparison with M-mode assessment. *J Vet Cardiol* 2018; 20: 165-74.

Visser LC, Wood JE, Johnson LR. Survival characteristics and prognostic importance of echocardiographic measurements of right heart size and function in dogs with pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2020; 34: 1379-88.

Vitarelli A, Terzano C. Do we have two hearts? New insights in right ventricular function supported by myocardial imaging echocardiography. *Heart Fail Rev* 2010; 15: 39-61.

Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Kolias TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a Common Standard for 2D Speckle Tracking Echocardiography: Consensus Document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2015; 28: 183-93.

Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, Naeije R, Newman J, Oudiz RJ, Provencher S, Torbicki A, Voelkel NF, Hassoun PM. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D22-33.

Walton RM. Establishing reference intervals: Health as a relative concept. *Sem Avian Exotic Pet Med* 2001; 10: 66-71.

Wang JMH, Rai R, Carrasco M, Sam-Odusina T, Salandy S, Gielecki J, Zurada A, Loukas M. An anatomical review of the right ventricle. *Translational Research in Anatomy* 2019; 17: 100049.

Wasserman MA, Ducharme DW, Wendling MG, Griffin RL, Degraaf GL. Bronchodilator effects of prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) in dogs and guinea pigs. *Eur J Pharmacol* 1980; 66: 53-63.

Wayne P. Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline. Clinical and laboratory Standards Institute 2008;

Wess G, Mäurer J, Simak J, Hartmann K. Use of Simpson's Method of Disc to Detect Early Echocardiographic Changes in Doberman Pinschers with Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2010a; 24: 1069-76.

Wess G, Simak J, Mahling M, Hartmann K. Cardiac troponin I in Doberman Pinschers with cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2010b; 24: 843-9.

Wettersten N, Maisel A. Role of Cardiac Troponin Levels in Acute Heart Failure. *Cardiac failure review* 2015; 1: 102-6.

Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-5.

Yao SK, Ober JC, Ferguson JJ, Maffrand JP, Anderson HV, Buja LM, Willerson JT. Clopidogrel is more effective than aspirin as adjuvant treatment to prevent reocclusion after thrombolysis. *Am J Physiol* 1994; 267: H488-93.

Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984; 70: 657-62.

Zabka TS, Campbell FE, Wilson DW. Pulmonary arteriopathy and idiopathic pulmonary arterial hypertension in six dogs. *Vet Pathol* 2006; 43: 510-22.

Zhao Y-Y, Zhao YD, Mirza MK, Huang JH, Potula H-HSK, Vogel SM, Brovkovich

V, Yuan JXJ, Wharton J, Malik AB. Persistent eNOS activation secondary to caveolin-1 deficiency induces pulmonary hypertension in mice and humans through PKG nitration. *The Journal of Clinical Investigation* 2009; 119: 2009-18.

Zhou L, Chen Z, Vanderslice P, So SP, Ruan KH, Willerson JT, Dixon RA. Endothelial-like progenitor cells engineered to produce prostacyclin rescue monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension and provide right ventricle benefits. *Circulation* 2013; 128: 982-94.

## VIII. DANKSAGUNG

Mein großer Dank geht an verschiedene Personen, ohne die das Anfertigen dieser Doktorarbeit nicht möglich gewesen wäre:

Zuerst möchte ich mich bei Prof. Dr. Gerhard Wess, meinem Doktorvater, bedanken. Danke, dass du mir die Möglichkeit gegeben hast, ein Teil dieses tollen Kardio-Teams zu werden und meine Doktorarbeit unter deiner Betreuung anzufertigen. Danke, dass du mich dabei stets unterstützt und alle meine Fragen beantwortet hast, mich aber gleichzeitig zu selbstständigem Denken und Arbeiten ermutigt hast. Danke für alles, was du mir in der Kardiologie beigebracht hast und dafür, dass du meine Begeisterung für diesen Bereich der Tiermedizin stets hast wachsen lassen. Und natürlich, danke für so viel Spaß und Freundschaft in der Kardiologie.

Mein Dank gilt auch Uni.-Prof. Dr. Katrin Hartmann für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit an der Medizinischen Kleintierklinik anzufertigen.

Vielen Dank an Alexander Bauer und Nadja Sauter für die große Hilfe bei der statistischen Auswertung!

Ein ganz besonderer Dank geht an die Deutschlehrerin meines Vertrauens, die liebe Susanne Hecht! Du hast diese Arbeit auf Herz (im wahrsten Sinne des Wortes) und Nieren geprüft und sie damit auf jeden Fall besser gemacht! Vielen vielen Dank dafür.

Außerdem möchte ich mich bei dem tollsten Kardio-Team der ganzen Welt bedanken. Auch an stressigen Tagen kam der Spaß nie zu kurz und die gegenseitige Unterstützung war stets herausragend. Danke an Jill und Jana für die sorgsame und gute Einarbeitung. Danke an Jessy, Nadine, Julia, Kim und Simone und alle, die danach kamen für die schöne gemeinsame Doktorandenzeit und besonders für die schönen Unternehmungen auch außerhalb der Arbeit. Hier möchte ich besonders dir, Simone, danken für deine Unterstützung. Mit deinem einzigartigen Humor und deinem überaus klugen Kopf hast du mich so oft unterstützt und bei Problemen geholfen. Danke für diese besondere Freundschaft. Ein großer Dank gilt auch meinen Residents Lena und Sabine und besonders euch, Jana und Jenny. Ich habe so viel von euch gelernt, sei es in der Cardio oder im Schwimmbecken, eure Freundschaft bedeutet mir sehr viel.

Ein weiterer großer Dank gilt meiner Familie. Meinen Schwestern Anna und Vroni, die ihr mich immer aufgebaut und ermuntert habt und stets für eine schöne Ablenkung bereit wart. Und besonders möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken. Ihr habt mich ein Leben lang in all meinen Wünschen und Träumen unterstützt und mir Lösungen aufgezeigt, wenn ich selbst keine gefunden habe. Danke, dass ihr in jeder Lebenslage wisst, was zu tun ist. Ihr seid immer für mich da und ich kann mich immer auf euch verlassen, das bedeutet mir unendlich viel! Danke für alles, was ihr für mich getan habt und immer noch tut – ich verdanke euch alles!

Und natürlich möchte ich mich bei meinem Freund Matteo bedanken. Du bist mein Ruhepool, auf den ich mich wirklich immer verlassen kann. Danke, dass du in den letzten Wochen dafür gesorgt hast, dass ich mich nicht nur von Fertigpizza ernährt habe. Danke für die ganze Unterstützung, deine Geduld, deine aufbauenden Worte und deine aufrichtige Liebe.

Danke auch dir, Maya, dass du der beste Hund der Welt und mein absoluter Herzenshund bist. Du schaffst es einfach immer, mich zum Lächeln zu bringen!